



**Уральский
федеральный
университет**

имени первого Президента
России Б.Н. Ельцина

**Институт естественных наук
и математики**

**Л. К. НЕУДАЧИНА
Ю. С. ПЕТРОВА**

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АНАЛИЗЕ

Учебное пособие

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ ПЕРВОГО ПРЕЗИДЕНТА РОССИИ Б. Н. ЕЛЬЦИНА

Л. К. Неудачина, Ю. С. Петрова

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АНАЛИЗЕ

Учебное пособие

Рекомендовано
методическим советом Уральского федерального университета
в качестве учебного пособия для студентов вуза,
обучающихся по направлениям подготовки 04.03.01, 04.04.01 «Химия»,
04.05.01 «Фундаментальная и прикладная химия»

Екатеринбург
Издательство Уральского университета
2018

УДК 544.13:543(075.8)
ББК 24.236я73 + 24.4я73
Н57

Р е ц е н з е н т ы:
кафедра физики и химии

Уральского государственного экономического университета
(заведующий кафедрой доктор химических наук, профессор
Н. Ю. С т о ж к о);

М. П. К р а ш е н и н и н а, кандидат технических наук
(Уральский научно-исследовательский институт метрологии)

Под общей редакцией Ю. С. П е т р о в о й

Неудачина, Л. К.

Н57 Применение макроциклических соединений в анализе : учеб.
пособие / Л. К. Неудачина, Ю. С. Петрова ; [под общ. ред. Ю. С. Пет-
ровой] ; М-во образования и науки Рос. Федерации, Урал. федер.
ун-т. — Екатеринбург : Изд-во Урал. ун-та, 2018. — 118 с.

ISBN 978-5-7996-2314-2

В учебном пособии рассмотрены особенности комплексообразования макроциклических соединений (краун-соединений, криптанов, лариат-эфиров, каликсаренов, циклодекстринов) и их ациклических аналогов (подандов) с катионами металлов, а также их применение в различных методах анализа.

Для студентов, обучающихся по химическим направлениям и специальностям.

УДК 544.13:543(075.8)
ББК 24.236я73 + 24.4я73

ОГЛАВЛЕНИЕ

Предисловие	4
Введение	5
1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ	8
1.1. Номенклатура	22
1.2. Синтез	26
1.2.1. Темплатный эффект	28
1.3. Классификация соединений «гость — хозяин»	35
2. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ	37
2.1. Хелатный и макроциклический эффекты	37
2.2. Предорганизация	45
2.3. Термодинамическая и кинетическая селективность	48
2.4. Природа супрамолекулярных взаимодействий	49
2.5. Селективность катионного комплексообразования	50
3. ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ	54
3.1. Методы разделения и концентрирования	54
3.1.1. Экстракция	54
3.1.2. Сорбция	65
3.1.3. Хроматографические методы анализа	70
3.1.4. Оптические методы анализа	86
3.1.5. Электрохимические методы анализа	100
Список рекомендуемой литературы	116

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пособие посвящено применению макроциклических соединений (краун-соединений, криптанов, лариат-эфиров, каликсаренов, циклодекстринов) и их ациклических аналогов (поданов) в анализе. В первом разделе рассмотрена история открытия, классификация, номенклатура макроциклических соединений, описаны способы их синтеза.

Второй раздел пособия посвящен особенностям комплексообразования различных классов макроциклических соединений с катионами металлов. Подробно рассмотрена природа супрамолекулярных взаимодействий. Охарактеризованы макроциклический и макробикалицический эффекты, наблюдаемые при образовании комплексов катионов металлов с макроциклами. Описаны закономерности, определяющие селективность катионного комплексообразования.

Заключительный раздел пособия посвящен применению макроциклических соединений в оптических, электрохимических методах анализа, а также методах разделения и концентрирования (экстракции, сорбции, хроматографии, капиллярном электрофорезе и электрохроматографии).

ВВЕДЕНИЕ

Химия макроциклических соединений сформировалась в течение последних нескольких десятилетий на стыке координационной и органической химии как новый интенсивно развивающийся раздел науки. Результаты исследований в этой области широко применяются в неорганической, органической, аналитической и биологической химии. В химии макроциклических соединений используют подходы физической химии (теории химического строения, химической кинетики и термодинамики) и разнообразные физические методы исследования геометрического и электронного строения синтезированных соединений.

Следует отметить, что природные макроциклические соединения — порфирины и коррины — известны давно. Они входят в состав многих ферментов и коферментов, и поэтому представляют особый интерес для биохимии. Синтез и исследование порфиринов и корринов составляют крупный раздел биоорганической химии. Открытые более шестидесяти лет тому назад металлофталоцианины широко применяются в производстве органических красителей и полупродуктов, их синтез и свойства достаточно хорошо изучены.

Применение синтетических макроциклических соединений (краун-эфиров, криптандов) и их ациклических аналогов (подандов) в качестве комплексообразователей катионов, анионов и нейтральных низкомолекулярных веществ вызывает значительный научный и практический интерес. В настоящее время постоянно синтезируются новые макроциклические соединения и открываются новые области их применения.

Первая публикация Ч. Педерсена относится к 1967 г. Среди макроциклических соединений часто выделяют краун-эфиры: они к настоящему времени наиболее изучены и достаточно четко обозначены области их практического применения.

Уникальным свойством краун-соединений является их способность с высокой селективностью образовывать комплексы «гость — хозяин» с ионами некоторых металлов. Наиболее интересны комплексы этих соединений с ионами щелочных и щелочноземельных металлов, координационные соединения для которых ранее считались нехарактерными. Краун-соединения позволяют получать комплексы, в которых эти металлы не только прочно связаны с лигандами, но и имеют необычные отрицательные степени окисления.

Строение комплексов ионов металлов с краун-соединениями специфично — ионы металлов включены во внутренние полости молекул лигандов. Селективность комплексообразования в первом приближении определяется соответствием размера катиона металла размеру полости. Исследование этих комплексов позволило сформулировать представление об относительно слабых многоцентровых взаимодействиях, что способствовало разработке моделей взаимодействий рецептор — субстрат, развиваемых в биоорганической химии.

Способность краун-соединений к селективному взаимодействию с ионами металлов лежит в основе практического применения этих соединений. Селективность определяется строением лигандов, наличием у них тех или иных донорных атомов и функциональных групп. Независимо от природы донорных атомов наиболее высокая селективность реализуется у реагентов с жесткой структурой. Выявленные при изучении комплексообразования закономерности могут быть использованы при решении задач целенаправленного конструирования молекул новых реагентов этого класса.

Краун-соединения позволяют растворять в органических растворителях значительные количества неорганических соединений. Это дает возможность проводить с высокой скоростью химические реакции, ранее считавшиеся неосуществимыми. Возможно применение мономеров, полимеров и иммобилизованных краун-соединений в качестве катализаторов межфазного переноса. Введение

краун-эфирных группировок в хлорметилированный сополимер дало возможность получить мембраны для электродиализа, способные сорбировать ионы щелочных металлов и десорбировать их при небольшом повышении температуры.

Наряду с краун-соединениями нашли свое применение, в том числе в аналитической химии, поданды, криптанды, каликсарены. Разработаны и промышленно выпускаются ион-селективные электроды на основе макроциклических соединений различных типов.

Мономерные и полимерные макроциклы, содержащие различные донорные атомы, используются для эффективного экстракционного, сорбционного и хроматографического концентрирования и разделения различных металлов, в том числе и близких по свойствам, и их последующего определения. Однако несмотря на высокую селективность экстракционных процессов, основанных на использовании макроциклических соединений, их внедрение сдерживается высокой стоимостью реагентов, довольно низкой растворимостью образующихся соединений в органических растворителях, а также высокой растворимостью в водных растворах.

Следует отметить, что изучение синтетических макроциклических соединений позволило открыть новые необычные явления, углубить знания о природе вещества и химического взаимодействия.

1. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Органические нейтральные лиганды, образующие комплексы типа «гость — хозяин», в соответствии со строением их молекул можно разделить на три основные группы: коронанды/коранды/краун-соединения (классические моноциклические лиганды), олигоциклические сферические криптанты и ациклические поданды. Эта классификация приведена на рис. 1.



Рис. 1. Классификация олиго- и мультидентатных нейтральных лигандов

Для обозначения комплексов коронандов, криптантов и подандов с ионами металлов используются соответствующие названия: коронат (корат), криптит и подат.

Рассмотрим подробнее особенности и историю открытия каждого класса рассматриваемых соединений.

Краун-соединения/коронанды/коранды. Краун-соединения можно определить как макроциклические соединения, имеющие в своих циклических структурах в качестве электронодонорных

атомов гетероатомы, такие как кислород, азот или сера, и обладающие способностью включать в свою полость катионы или нейтральные молекулы. Иногда коронанды называют мультидентатными макроциклическими соединениями, или макрогетероциклами.

Следует различать понятия «краун-соединения» и «краун-эфиры». Последнее относится только к циклическим олигоэфирам, содержащим в качестве донорных атомов исключительно атомы кислорода.

Краун-эфиры относят к числу простейших и привлекательных макроциклических (с большим кольцом) лигандов. В 1987 г. Ч. Педерсену, химику компании American du Pont de Nemours, была присуждена Нобелевская премия в области химии. Интересно, что первое краун-соединение (дibenзо-18-краун-6) получено Ч. Педерсеном в 1967 г. случайно, его получение не являлось целью специального синтеза. Он пытался осуществить синтез бис-[(2-о-гидроксифенокси)диэтилового эфира (1), который, как предполагал Педерсен, мог бы выступить в качестве лиганда для каталитического иона ванадила в соответствии со следующей реакцией (рис. 2):

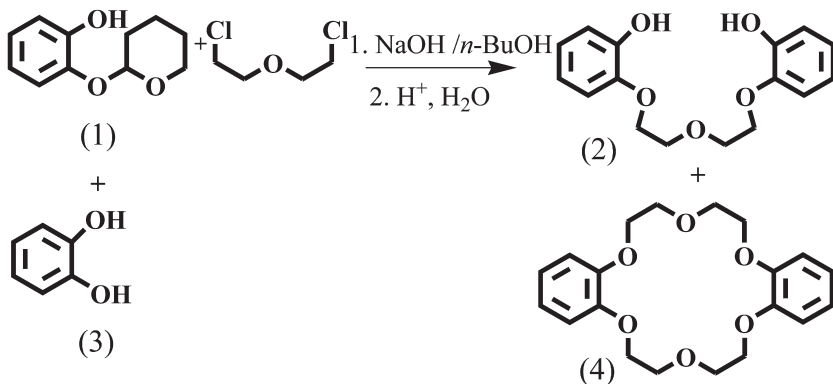


Рис. 2. Схема синтеза первого краун-эфира (дibenзо-18-краун-6)

Исходным соединением для синтеза предполагаемого продукта служил пирокатехин (1), у которого одна из гидроксильных групп защищена тетрагидропиранильным заместителем. Реакция этого соединения (в некоторой степени загрязненного свободным

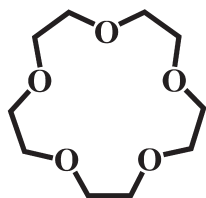
пирокатехином) с дихлордиэтиловым эфиром привела к образованию ожидаемого соединения и в качестве побочного продукта — небольшого количества волокнистых кристаллов дибензо-18-краун-6. При этом выход краун-эфира составил всего лишь 0,4 %! Исследование структуры побочного продукта показало, что это соединение представляет собой макроциклический полиэфир (4), образовавшийся путем циклической конденсации свободного пирокатехина, небольшое количество которого присутствовало в исходном неочищенном продукте, с дихлордиэтиловым эфиром.

Ч. Педерсен решил исследовать свойства полученного соединения более подробно, поскольку оно, как выяснилось, обладало интересными свойствами. Макроциклический полиэфир обладал высокой степенью кристалличности, умеренно растворялся в метаноле, но при добавлении солей щелочных металлов его растворимость значительно возрастала. Вскоре Педерсен синтезировал это вещество с гораздо большим выходом. Он установил, что макроциклический полиэфир обладал следующим специфическим свойством: образовывал устойчивые комплексы с солями щелочных и щелочноземельных металлов, причем эти комплексы были растворимы в органических растворителях. К примеру, было установлено, что синтезированное вещество растворяет перманганат калия в бензоле, придавая ему пурпурную окраску («пурпурный бензол»). Педерсен предположил, что образование комплексов может быть следствием ион-дипольного взаимодействия между катионами и симметрично расположенными в полиэфирном кольце отрицательно заряженными атомами кислорода («...ион калия упал в полость в центре молекулы»). Для того времени это было очень смелое, если не фантастическое, утверждение.

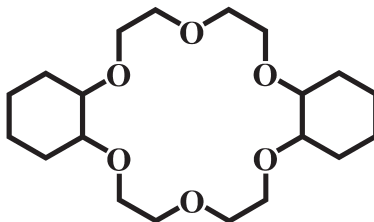
Полученный результат привел к синтезу новых краун-эфиров. Некоторые наиболее распространенные краун-эфиры приведены на рис. 3.

В результате комплексного исследования взаимодействия макроциклических полиэфиров с солями различных металлов Ч. Педерсеном были выявлены следующие важнейшие их свойства:

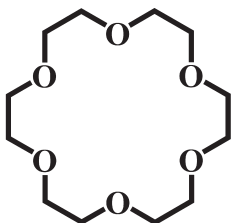
1. Многие макроциклические полиэфиры, содержащие 5–15 атомов кислорода, образуют устойчивые комплексы с солями любого



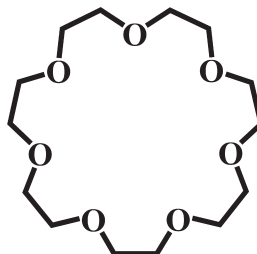
15-краун-5,
комплементарный Na^+



дициклогексил-18-краун-6,
конформационно более жесткий



18-краун-6,
комплементарный K^+



21-краун-7,
комплементарный Cs^+

Рис. 3. Некоторые наиболее распространенные краун-эфиры

из следующих элементов периодической таблицы — группы Ia (Li^+ , Na^+ , K^+ , Rb^+ , Cs^+), Ib (Ag^+ , Au^+), IIa (Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+}), IIб (Cd^{2+} , Hg^+ , Hg^{2+}), IIIa (La^{3+} , Ce^{3+}), IIIб (Tl^+) и IVб (Pb^{2+});

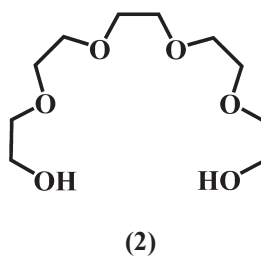
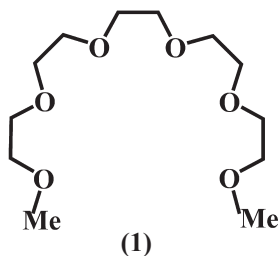
2. Устойчивость этих комплексов зависит от соотношения величины ионного радиуса катиона и размера полости макроциклического полиэфира;

3. Различные неорганические соли, содержащие катионы этих металлов, в присутствии макроциклических полиэфиров оказались растворимыми во многих органических растворителях, включая неполярные или малополярные растворители, такие как четыреххлористый углерод, бензол и циклогексан.

Синтезированные соединения с этими специфическими свойствами Педерсен назвал краун-соединениями (англ. *crown* — корона), исходя из их химической структуры и структуры комплексов, которые выглядят как корона, увенчивающая ион.

С первых работ Педерсена краун-эфиры стали очень популярными в химии катионного комплексообразования. Это привело к синтезу соединений, содержащих в качестве донорных атомов не только атомы кислорода, но и атомы серы и азота. В настоящее время циклические аминокрауны, в которых несколько донорных атомов кислорода замещены атомами азота, известны как азакраун-эфиры. Циклические полисульфидокрауны, в которых несколько донорных атомов кислорода замещены атомами серы, называются тиакраун-эфиры. Циклические соединения с тремя типами атомов (O, N, S) называются азатиакраун-эфиры. Аналогично полимакроциклические полиамины, имеющие в качестве донорных атомов только атомы азота, называют азакраун-соединениями, а макроциклические полисульфиды, содержащие в качестве донорных атомов только атомы серы — тиакраун-соединениями.

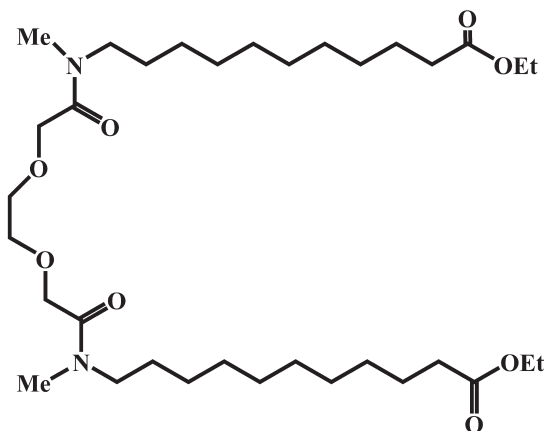
Поданды. Это ациклические аналоги краун-эфиров, которые в процессе комплексообразования образуют псевдомacroциклы. В целом под подандами понимают все лиганды, обладающие характеристиками открытоцепного олигоэфира или состоящие из цепей с определенным расположением гетероатомов. Простейшие поданды представляют собой ациклические аналоги краун-эфиров. К примеру, диметилловый эфир пентаэтиленгликоля (1) подобен 18-краун-6 или его диольному аналогу (2):



Как правило, хозяева-поданды, по сравнению с аналогичными краун-соединениями, образуют менее устойчивые комплексы с катионами металлов. Однако, подобно краун-эфирам, они могут принимать аналогичную «укутывающую» конформацию в присутствии подходящих катионов металлов. Высокая гибкость подандов-хозяев позволяет им участвовать в многоцентровом мостиковом

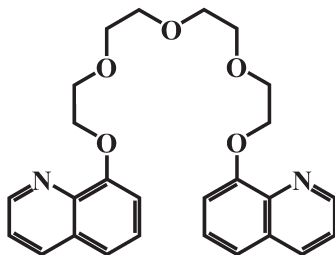
и спиральном связывании, которое не может быть реализовано в случае краун-эфиров.

Впервые о подандах — переносчиках Ca^{2+} , ведущих себя подобно трансмембранным ионофорам, — сообщила в 1972 г. группа Симона (Федеральный технологический институт в Цюрихе, Швейцария). Действие таких хозяев, к примеру, поданда, имеющего следующее строение:



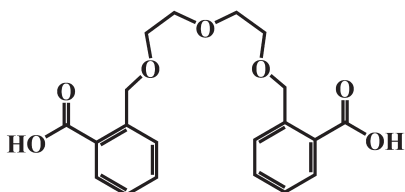
основано на связывающей способности полярных амидных групп, а также на том, что гибкие длинные спейсеры эфирных групп способны изгибаться назад и одновременно координировать катион металла. Определенный вклад в липофильность соединения (а значит, в его способность к мембранному переносу) вносят алифатические цепи.

Термин «поданд» был введен позднее (в 1979 г.) Ф. Фёттле и Э. Вебером. Их работа была посвящена подандам с концевыми хинолиновыми группами:



Такие поданды образуют кристаллические соединения с целым рядом солей щелочных металлов, а также с переходными металлами и уранил-нитратом $\text{UO}_2(\text{NO}_3)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. В рамках своей работы Ф. Фёгтле и Э. Вебер сформулировали концепцию жесткой концевой группы. Данная концепция заключается в том, что если поданд заканчивается жесткой функциональной группой (например, арилом, сложным эфиром, амидом), то связывание усиливается за счет дополнительной степени организации, придаваемой поданду-хозяину концевой группой.

Хороший пример этой концепции — соединение, имеющее следующее строение:



В нем сопряженные фрагменты бензойной кислоты обеспечивают жесткую, плоскую и частично предорганизованную связывающую щель в сочетании с коротким диэтиленгликольным мостиком.

Отдельно необходимо рассмотреть свойства так называемых *лариат-эфиров*, сочетающих в себе свойства краун-соединений и подандов. К ним относятся краун-соединения с одним или более дополнительным фрагментом, введенным для увеличения его способности к катионному комплексообразованию путем создания при связывании подобия трехмерной структуры. Образование такой структуры схематично изображено на рис. 4.

Название «лариат-эфиры» происходит от испанского *la reata*, что означает «веревка». Макроцикл рассматривают как петлю лассо, а подандную боковую цепь — как веревку, за которую держат лассо.

Таким образом, эти соединения сочетают высокую жесткость и предорганизацию макроциклических соединений с дополнительной стабильностью и гибкостью подандного комплексообразования, ведущими к быстрой кинетике катионного связывания.

Как видно из данных рис. 5, лариат-эфир образует более устойчивый комплекс с ионом калия по сравнению с соответствующим

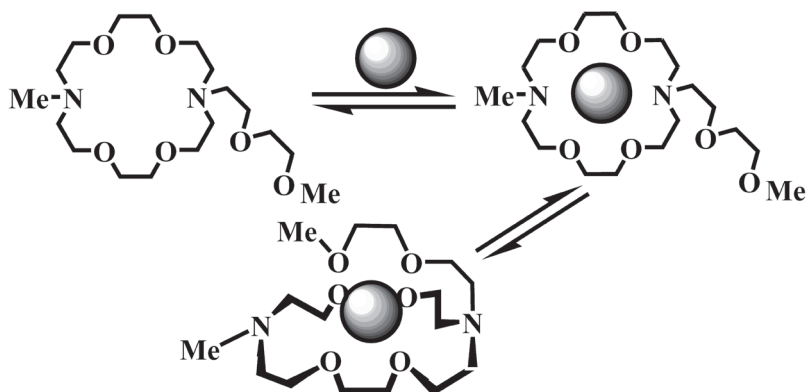


Рис. 4. Образование комплекса катиона металла с лариат-эфиром

азакраун-эфиром. В наибольшей степени лариат-эфир оказывается более эффективен за счет трехмерного связывания (см. рис. 4). Однако важную роль играет и большая аминная основность, а также число донорных атомов (восемь вместо шести).

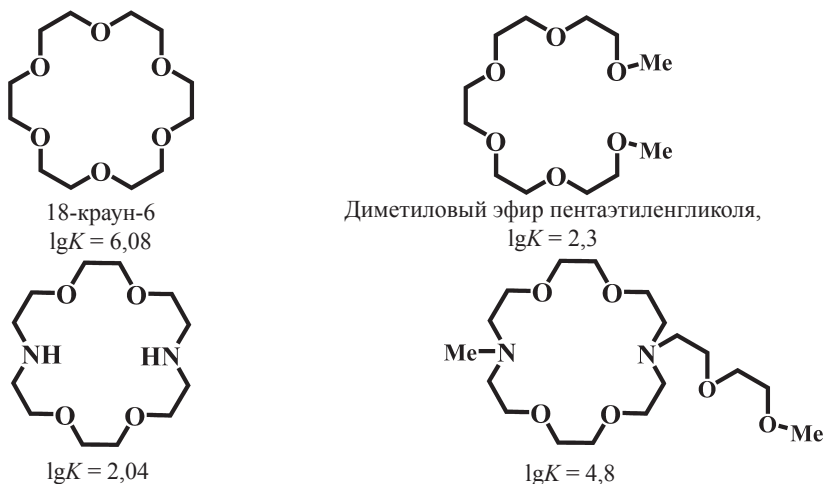
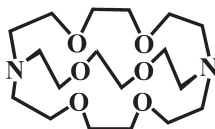


Рис. 5. Константы связывания ($\lg K$) при образовании комплексов K^+ с простым подандом, краун- и лариат-эфирами.

Количественно K определяют как константу равновесия реакции
 $M^+ + \text{хозяин} \rightleftharpoons (M \cdot \text{хозяин})$

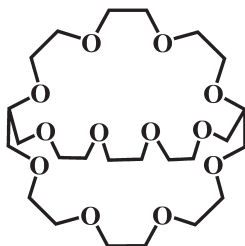
Криптанды. Это макрогетероциклические соединения, состоящие из двух и более циклов. Данные соединения впервые получены Ж.-М. Леном, тогда еще молодым исследователем из Страсбургского университета (Франция). Вскоре после появления работы Ч. Педерсена (в 1969 г.) Ж.-М. Лен предположил, что ионы металлов могут быть полностью капсулированы внутри крауноподобного соединения. Синтезированным соединениям ученый дал название *криптанды* (от греч. $\chi\rho\upsilon\pi\tau\epsilon\omega$ — пещера) из-за их способности сферически окружать, как бы «погребать в склепе» ионы металлов.

Первый и наиболее важный представитель криптандов имеет строение

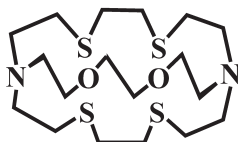


Криптанды более прочно, по сравнению с краун-соединениями, удерживают ионы металлов в пространстве своих решеток. При этом достигается более высокая селективность и большая устойчивость образующихся комплексов. Рассмотрим эту закономерность на следующем примере. Приведенный выше криптанд имеет тот же размер, что и 18-краун-6, и также проявляет большую селективность к ионам калия, по сравнению с другими щелочными металлами. При этом связывание K^+ [2.2.2]криптаном в метаноле примерно в 10^4 раз сильнее, чем его краун-аналогом.

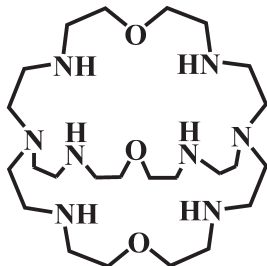
Классические криптанды имеют характерные фрагменты — два атома азота в голове моста, соединенных тремя олигооксацепями различной длины и с различным числом донорных атомов. Однако описаны и криптанты, не содержащие атомов азота, например:



Синтезированы также серосодержащие аналоги криптанов типа



и соединения с большим числом атомов азота, например:



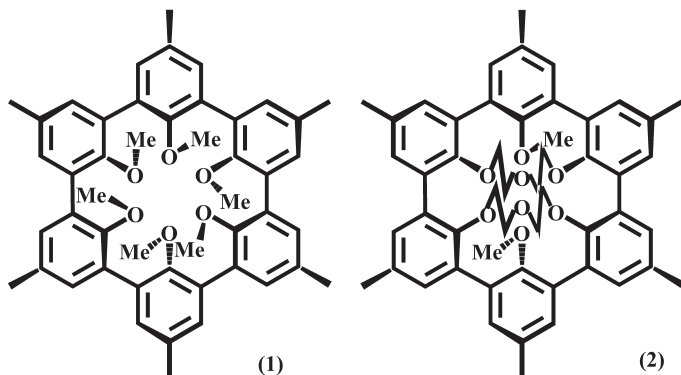
Донорные центры можно заменить гетероароматическими кольцами. Введение дополнительных мостиков позволяет получить сложные трициклические лиганды.

Помимо трех основных рассмотренных классов соединений-хозяев, в роли последних могут выступать и различные соединения с более сложным строением. Дополнительно рассмотрим некоторые классы макроциклических соединений, имеющих наибольшее значение для аналитической химии.

Сферанды. Это соединения с жесткой структурой, образующие комплексы сферической формы за счет донорных групп, расположенных внутри кольцевой полости. Данные соединения обладают наиболее жесткой связью донорных центров из всех известных до настоящего времени. Впервые сферанды сконструировал Д. Крам и сотрудники. Первые жесткие трехмерные сферанды имели следующее строение.

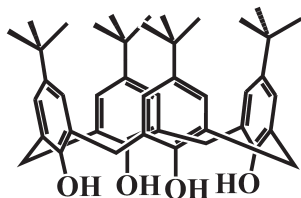
В соединении (1) три арильных кольца направлены вверх (за пределы страницы), а три — вниз. Это приводит к почти совершенному октаэдрическому расположению кислородных атомов анизила, тогда как липофильные *n*-метильные и метильные группы анизиллов обращены в сторону растворителя. Рассматриваемое

соединение — сильнейший комплексообразователь для ионов лития. Все остальные катионы слишком велики для того, чтобы соответствовать связывающей полости. Такая полость у сферанда (2) имеет тот же размер и образуется за счет связывания колец в пары диэтиленгликольными мостиками, что в результате дает четыре кольца внизу и два сверху.



В 1987 г. Д. Крам разделил Нобелевскую премию по химии с Ч. Педерсеном и Ж.-М. Леном за свои исследования в области супрамолекулярной химии сферандов.

Каликсарены. Данные соединения обладают корзиноподобной формой:



Они образуются при конденсации *para*-замещенного фенола с формальдегидом. В разное время для данного класса соединений были предложены следующие названия: «циклические тетрадерные новолак», «тетрагидроксициклотетра-*m*-бензилены», «циклические полиметилефенольные производные». Название *каликсарен* (от лат. *calix* — чаша, кубок; «арен» указывает на наличие ароматических циклов в макроциклическом ансамбле) предложено К. Гютше

из Вашингтонского университета (США) из-за сходства чашеобразной конформации небольших каликсаренов с греческой вазой, которая носит название чашевидного кратера.

Внутренняя полость каликсаренов является гидрофобной. На основе каликсаренов созданы различные соединения-хозяева для катионов, анионов и нейтральных молекул.

Циклодекстрины. Представляют собой циклические олигомеры глюкозы цилиндрической формы. Глюкопиранозидные единицы в составе циклодекстринов соединены 1,4-гликозидными связями. Название «циклодекстрин» происходит от слова «декстроза» — старинного синонима слова «глюкоза». На рис. 6 приведены структурные формулы трех важнейших циклодекстринов: α -циклодекстрин содержит шесть фрагментов глюкозы, β -циклодекстрин — семь и γ -циклодекстрин — восемь.

Внутренняя полость циклодекстринов по сравнению с водой относительно мало полярна и достаточно велика для размещения неполярных гостей соответствующего размера, например, производных бензола. В табл. 1 приведены некоторые характеристики трех важнейших циклодекстринов.

Таблица 1

Некоторые характеристики α -, β - и γ -циклодекстринов

Параметр	Циклодекстрины		
	α -CD	β -CD	γ -CD
Число единиц глюкозы	6	7	8
Размер кольца (число атомов C)	30	35	40
Центральный диаметр внутренней полости, Å	5,0	6,2	8,0
Растворимость в воде, г/дм ³ (25 °C)	145	18,5	232
Объем полостей, Å ³	174	262	427
pK _a (25 °C, по данным потенциометрии)	12,33	12,20	12,08
Обычные гости	Бензол, фенол	Нафталин	Антрацен, краун-эфиры

Форму циклодекстрина часто представляют в виде конусообразного тора или усеченной воронки. Схема строения циклодекстринов в соответствии с данными представлениями приведена на рис. 7 наряду с размерами полостей.

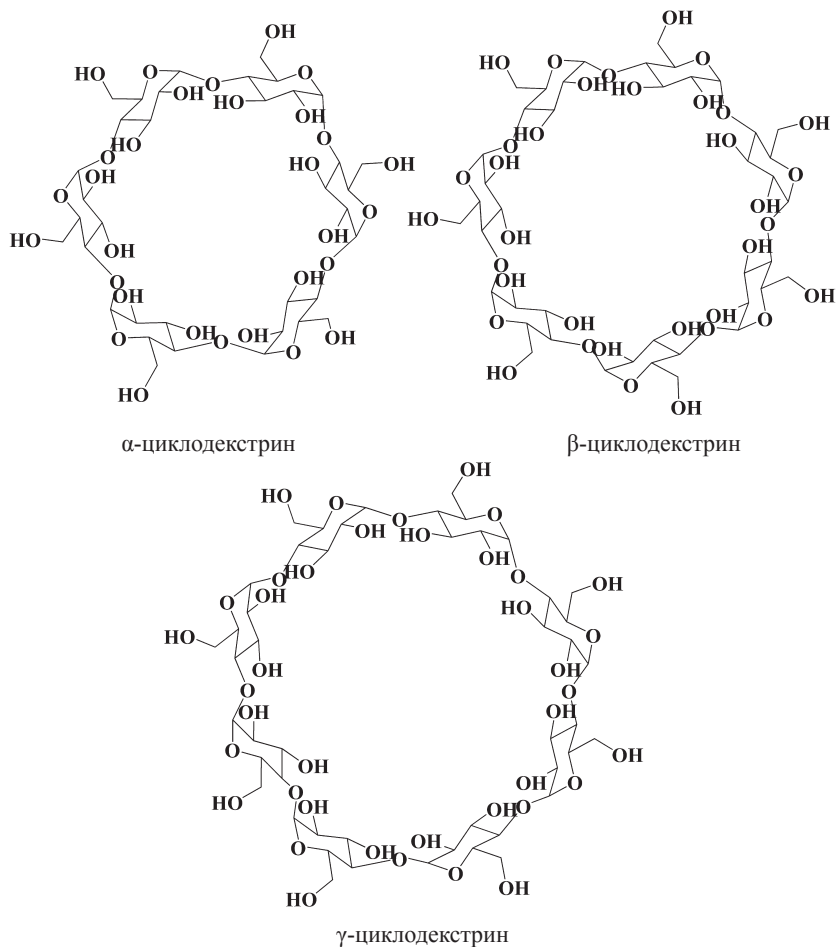


Рис. 6. Три наиболее важных циклодекстрина

В циклодекстринах имеются две различные торцевые поверхности: узкая и широкая. Узкая поверхность — это узкий

конец тора, включающий первичные гидроксильные группы. Более широкая поверхность содержит группы СНОН . Шестичленные D -глюкопиранозидные кольца соединены так, что все их поверхности направлены к центральной гидрофобной полости различных размеров. Именно наличие этой полости в сочетании с растворимостью в воде, обусловленной гидрофильными спиртовыми группами, придает циклодекстринам уникальную способность к комплексообразованию в водном растворе.



Рис. 7. Строение циклодекстринов

Значение циклодекстринов для аналитической химии и промышленности трудно переоценить. Они выгодно отличаются низкой стоимостью, коммерческой доступностью, абсолютной нетоксичностью в широком диапазоне дозирования. Кроме того, циклодекстрины хорошо изучены. Относительно высокая жесткость их структуры обеспечивается как внутримолекулярными водородными связями, так и радиусом кривизны их полости. Помимо аналитической химии циклодекстрины широко используются в пищевой, косметической и фармацевтической отраслях промышленности, как правило, в качестве агентов для медленного высвобождения и доставки веществ.

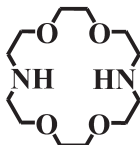
1.1. Номенклатура

Традиционной номенклатурой для краун-эфиров является номенклатура, предложенная Ч. Педерсеном. Согласно этой номенклатуре, название краун-эфира включает:

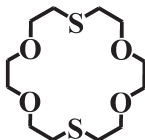
1. Тип и число замещенных в полиэфирном кольце групп;
2. Общее число атомов, соответствующее размеру полости, которые составляют кольцо краун-соединения;
3. Термин «краун»;
4. Число атомов кислорода, т. е. число эфирных звеньев в кольце краун-соединения, соединенных дефисами.

Например, дибензо-18-краун-6 — это краун-эфир с 18-членным макроциклическим кольцом, содержащий шесть атомов кислорода и два бензольных заместителя.

Для краун-эфиров, не содержащих заместителей, название состоит из разделенных дефисами общего числа атомов, образующих краун-кольцо, термина «краун» и числа атомов кислорода в кольце, например 18-краун-6 (табл. 2). Для азакраун- и тиакраун-эфиров иногда идиоматически используют аналогичные названия. Например, для соединения



может быть использовано название 18-дизакраун-6 (или диамино-18-краун-6). Соединение



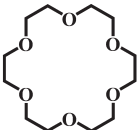
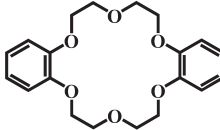
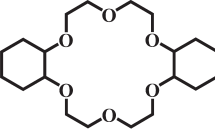
может быть названо как дитиа-18-краун-6 или 18-дитиакраун-6. При этом трудно или невозможно отобразить точное положение гетероатомов.

Номенклатура, предложенная Ч. Педерсеном, достаточно проста и в настоящее время является общепринятой. Однако в ряде случаев

она является неоднозначной. В частности, с ее использованием не всегда точно можно описать тип связи в соединении и положение заместителей, а также тип и положение алкиленовых групп в кольце краун-соединения. По этой причине в двусмысленных случаях название соединения необходимо сопровождать его изображением.

Таблица 2

Номенклатура краун-эфиров

Номенклатура	Структурная формула соединения и его название		
			
ИЮПАК	1,4,7,10,13,16-гексаоксациклооктадекан	2,5,8,15,18,21-гексаоксатрицикло-[20.4.0.0. ^{9,14}]-гексакоза-1(22),8,11,13,23,24-гексаен	2,5,8,15,18,21-гексаоксатрицикло-[20.4.0.0. ^{9,14}]-гексакозан
Номенклатура Педерсена	18-краун-6	Дибензо-18-краун-6	Дицилогексано-18-краун-6
Номенклатура Фёгтле и Вебера	18<O ₆ Коронанд-6>	18<O ₆ (1,2)-Бензено.2 ₂ -(1,2)бензено.2 ₂ коронанд-6>	18<O ₆ (1,2)Циклогексано.2 ₂ -(1,2)цилогексано.2 ₂ коронанд-6>

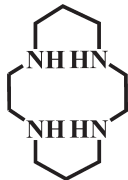
Ф. Фёгтле и Е. Вебером в 1979 г. предложена более обобщенная номенклатура для таких нейтральных органических лигандов. В 1986 г. она модифицирована Д. Крамом. В принципе, в ней сохраняются те же символы, но имеются следующие дополнения: цифра перед угловыми скобками < > означает размер цикла. Если в цикле есть ароматические и гетероциклические фрагменты, отсчет ведется по направлению к ближайшему гетероатому. В угловых скобках в порядке перечисления указывается следующее:

1) донорный гетероатом, обозначаемый его химическим символом;

2) мостики, т. е. связи С-С между донорными атомами, обозначаемые числом, соответствующим числу атомов углерода в мостике, мостиковые фрагменты, такие как ароматические ядра или более сложные группы. Положение этих групп обозначается цифрами в круглых скобках. Цифра «2», обозначающая самый распространенный этиленовый мостик, опускается, если мостики другого типа отсутствуют или если такое сокращение не отражается на ясности описания;

3) название класса (коронанд, криптанд, поданд, сферанд) и общее число донорных гетероатомов.

Заместители и функциональные группы в основном скелете, определяющем название класса, указываются префиксами и суффиксами. Для макроциклов, содержащих различные донорные атомы (серы, кислорода, азота), последовательность донорных центров в скелете лиганда описывается символами гетероатомов, расположенными в порядке, установленном правилами ИЮПАК. Например, следующее соединение:



В соответствии с рассматриваемой номенклатурой можно назвать $14\text{-} \langle \text{N}_4 2_2 3_2 \text{-коранд-4} \rangle$. Другие примеры использования этой номенклатуры приведены в табл. 2.

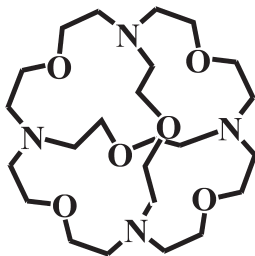
Помимо описанных выше номенклатур для названия краун-соединений может использоваться и номенклатура ИЮПАК. Однако соответствующие названия являются довольно громоздкими (табл. 2) и сложными и поэтому не нашли широкого употребления.

Для криптандов используют достаточно простую, несколько другую номенклатуру. В основе данной номенклатуры лежит указание числа мостиков и количества донорных атомов в каждом мостике. Таким образом, соединения



называют соответственно «[2.2.2]криптан» и «[2.2.1]криптан». Номенклатура криптанов с мостиками, которые начинаются у атомов углерода или азота и содержат атомы серы, азота или другие донорные атомы и фрагменты, не является строгой.

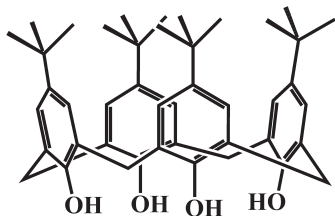
Описанную выше номенклатуру, предложенную Ф. Фёттле и Е. Вебером, можно использовать и для криптанов. При этом сначала в угловых скобках указывается старший атом, находящийся в голове моста, а затем (в квадратных скобках) — индивидуальные мостики, начиная от этого старшего атома. Первым описывается мост, содержащий наибольшее число донорных атомов. Затем последовательно указываются химический символ атома, находящегося во второй голове моста, название класса — криптан — и, наконец, общее число донорных атомов, включенных в структуру лиганда. Дополнительные мостики в три- и олигоциклических системах описываются до названия класса в отдельных квадратных скобках с надстрочными индексами, указывающими их положение. В последнем случае оказывается полезным приводить топологическую информацию в фигурных скобках. В соответствии с описанными правилами соединение [2.2.2]криптан называется $\langle \text{N}[\text{O}_2]_3\text{N}$ -криптан-8 \rangle , а соединение



называется $3\langle \text{N}[\text{ONO}]_2[\text{O}]\text{N}[\text{O}]^{7,19}$ -криптан-10 \rangle .

Для каликсаренов используется следующая упрощенная номенклатура. Размер макроцикла указывается числом в квадратных

скобках между корнями «каликс» и «арен». Также указывается тип заместителей. В соответствии с данной номенклатурой соединение



называется *n*-трет-бутилкаликс[4]арен.

Для циклодекстринов наиболее широко используется так называемая α -, β -, γ -номенклатура, рассмотренная выше. По существу, она носит исторический характер и явно не указывает на размер кольца. Однако систематические наименования для циклодекстринов так же, как и для каликсаренов, крайне громоздки и практически не используются.

В заключение к данному разделу необходимо отметить, что авторы работ по аналитической химии макроциклических соединений в большинстве случаев придерживаются традиционной номенклатуры. Ее же мы будем использовать и в рамках настоящего пособия.

1.2. Синтез

В настоящем пособии будут рассмотрены общие принципы синтеза макроциклических и родственных соединений. Более детально с методами их получения читатель может ознакомиться в специальной литературе.

Ч. Педерсенom в своей оригинальной работе были описаны всего шесть различных методов получения краун-эфиров. Они до сих пор составляют основу для синтеза большинства краун-эфиров (рис. 8). Большая часть новых краун-эфиров получена методами (a) или (b). Впервые дибензо-18-краун-6 синтезированы по методу (c).

В целях подавления образования побочных линейных полимеров применяются следующие методы:

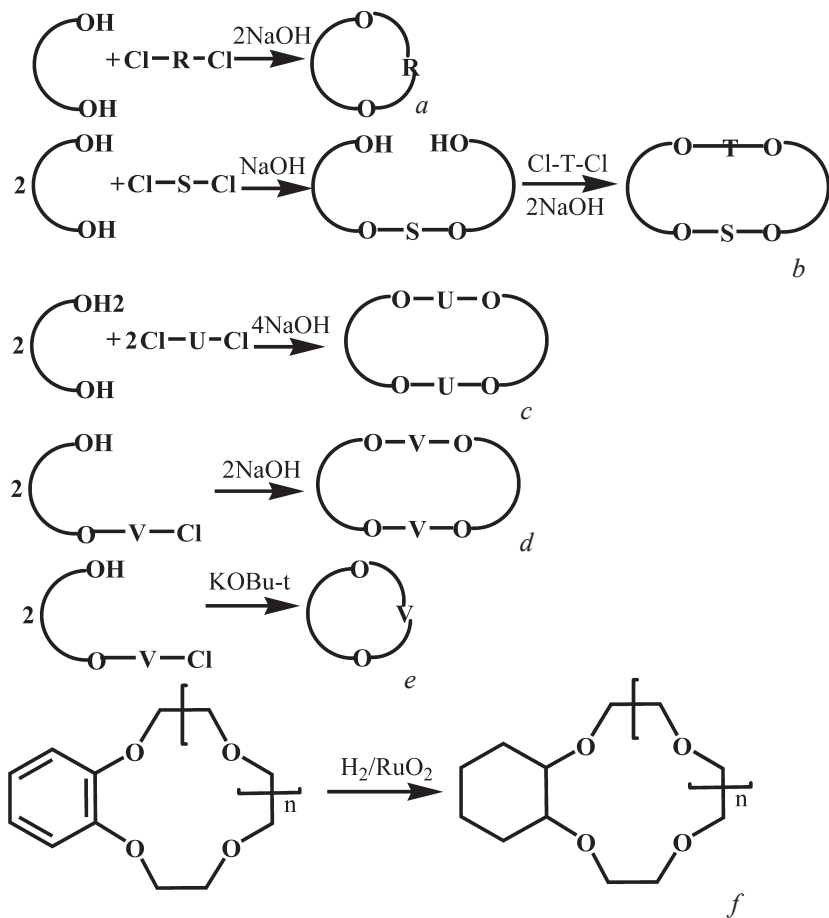


Рис. 8. Методы синтеза краун-эфиров

1. Метод высокого разбавления. По данному методу реакция проводится в сильно разбавленном растворе для уменьшения вероятности межмолекулярных столкновений частиц, образующихся в результате взаимодействия одной пары концевых групп обоих бифункциональных соединений. Реагенты из отдельных капельных воронок по каплям прибавляются к большому количеству растворителя, содержащему конденсирующий агент.

2. Двухстадийная конденсация. В соответствии с данным методом сначала протекает взаимодействие одной пары концевых групп обоих бифункциональных соединений с выделением промежуточного продукта реакции. Вторая стадия представляет собой замыкание кольца.

3. Матричные реакции, осуществляемые за счет так называемого темплатного эффекта. По данному методу используют реакции с участием ионов металла, ионный диаметр которого соответствует размеру полости кольца синтезируемого краун-соединения.

1.2.1. Темплатный эффект

Макроцикл дибензо-18-краун-6, который был получен случайно и положил начало современной супрамолекулярной химии, мог бы и не образоваться, если бы реакция пошла по другому пути — по пути, ведущему к полимерным (поликонденсатным) продуктам. Возможные направления реакций, идущих при синтезе 18-краун-6, приведены на рис. 9. Макроциклические краун-эфиры являются основными продуктами вовсе не из-за того, что они наиболее термодинамически стабильны. Причина образования циклических продуктов лежит в способности иона K^+ таким образом организовывать вокруг себя реагирующие вещества, что получается интермедиат, который предорганизован для образования циклического продукта. Функциональные группы OH и Cl вступают в непосредственный контакт за счет координации с ионом калия (через хелатный эффект) и происходит быстрая циклизация. Органическое основание не способно вызвать образование этого интермедиата, и реакция идет по межмолекулярному, а не внутримолекулярному пути.

Полагают, что ион K^+ — темплат для реакции, и образование макроциклических соединений таким способом называют темплатным эффектом или более строго — кинетическим темплатным эффектом. В действительности это разновидность катализа, в котором катион металла действует как стабилизатор циклического интермедиата, за счет чего резко увеличивается скорость образования циклического продукта. Таким образом, темплатный эффект является кинетическим эффектом, а макроцикл — кинетическим

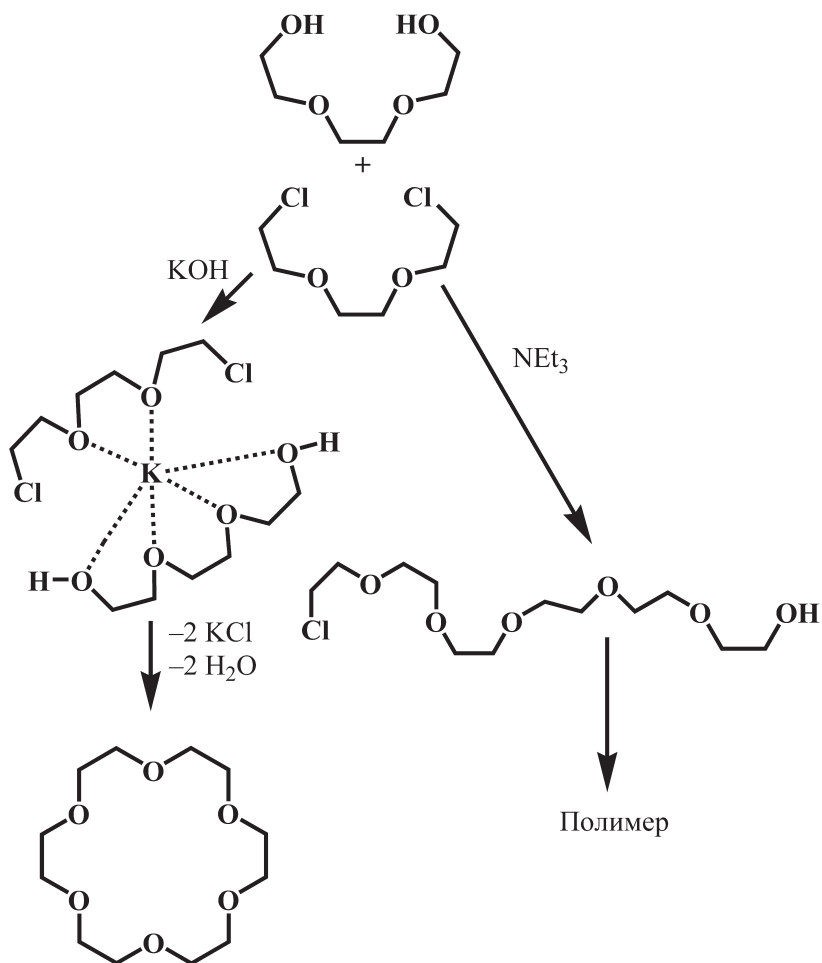


Рис. 9. Возможные пути образования циклических и ациклических продуктов при синтезе 18-краун-6

продуктом. Таким образом, если мы хотим инициировать образование хозяина, селективного к щелочным металлам, с размером, близким к размеру K^+ , то в качестве шаблона мы используем K^+ , который обеспечивает образование такого хозяина. Темплатный эффект широко применяют в макроциклическом синтезе. Катионы

щелочных, щелочноземельных и переходных металлов, в также лантаноидов могут проявлять темплатные свойства. Во многих ранних работах по синтезу макроциклических соединений показано, что Cs^+ особенно эффективен как темплат, а увеличение выхода получаемых циклических продуктов было названо цезиевым эффектом.

Для распознавания темплатного эффекта надо использовать два теста:

1. Организация других молекулярных компонентов темплатом.
2. Сопутствующие химические реакции должны включать пространственный, топологический или геометрический контроль.

При обсуждении кинетического темплатного эффекта важно отличать его от другого эффекта, называемого термодинамическим темплатным эффектом. Кинетический темплатный эффект включает реальное формирование лигандов вокруг металлического центра. Термодинамический темплатный эффект определяется способностью катиона металла выбирать комплементарный ему лиганд из равновесной смеси соединений; при этом равновесие сдвигается в сторону продукта, стабилизируемого катионом.

Первые криптанты, а также большое число родственных соединений синтезированы Ж.-М. Леном в соответствии с реакцией, приведенной на рис. 10.

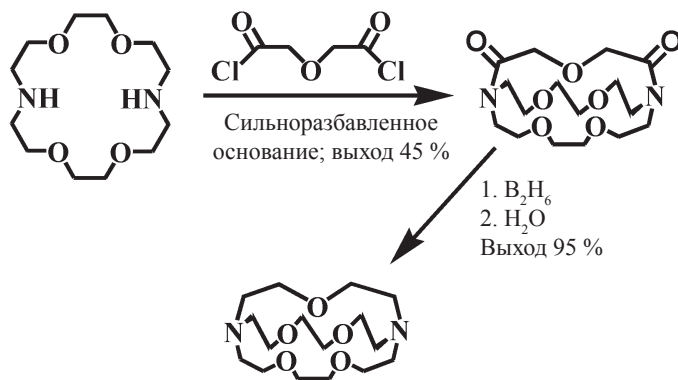


Рис. 10. Синтез [2.2.1]криптанда

При синтезе криптантов Ж.-М. Леном использовался метод высокого разбавления. Хотя он и очень многогранен, но не позволяет

получать большие количества вещества и во многих случаях достаточно трудоемко, поскольку включает в себя большое число стадий. Со времени первой работы Ж.-М. Лена разработаны и одностадийные способы синтеза с относительно высокими выходами, позволяющие получать криптан-ды из простых исходных продуктов. Некоторые из них приведены на рис. 11.

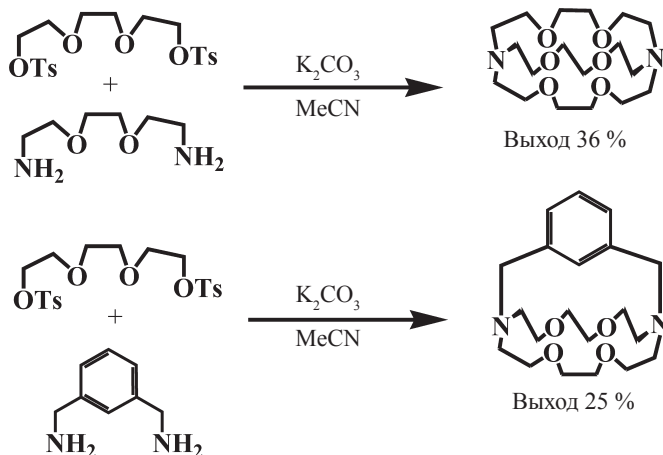


Рис. 11. Схемы синтеза некоторых криптан-дов

Синтез подан-дов осуществляется значительно проще по сравнению с синтезом краун-эфиров и криптан-дов. Реагенты в данном случае можно брать в избытке, поскольку циклизация не требуется. При синтезе подан-дов в результате простых и дешевых стадий достигается высокий выход продуктов. Это делает их привлекательными с технологической и экономической точек зрения. В качестве примера на рис. 12 приведен синтез поданда.

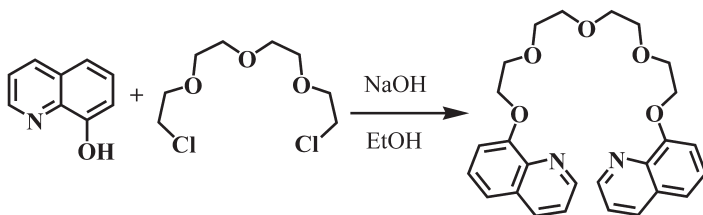


Рис. 12. Синтез поданда

Для синтеза сферандов разработан новый синтетический метод замыкания кольца. Данный метод осуществляется в соответствии со следующим уравнением:



где асас — ацетилацетонато $\text{CH}(\text{COMe})_2^-$. Арильное соединение лития, полученное действием бутиллития на арилбромид, окисляется комплексом Fe (III) с образованием арильного бирадикала, который затем подвергается темплатной циклизации вокруг иона Li^+ (так называемый темплатный эффект). В случае сферанда, синтез которого приведен на рис. 13, метод приводит к выделению этого комплекса с выходом 28 %.

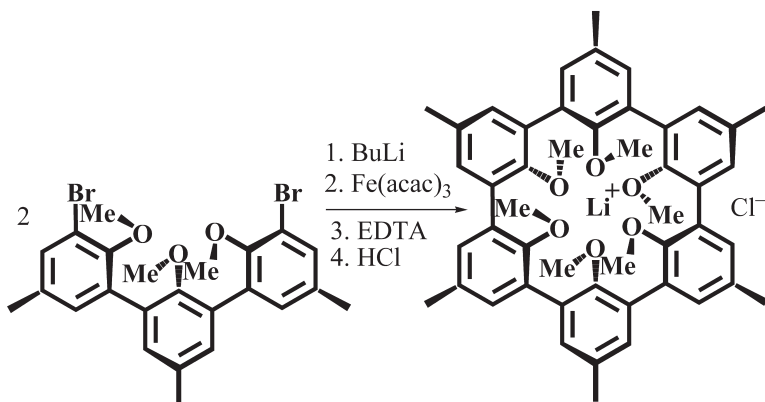


Рис. 13. Синтез сферанда в виде его Li^+ -комплекса

Основным способом получения каликсаренов является конденсация *n*-замещенных фенолов и формальдегида.

Еще в 1872 г. впервые была проведена реакция между фенолом и формальдегидом, которая привела к образованию смолоподобного продукта. Структура данного соединения осталась неизвестной, поскольку в то время нельзя было осуществить идентификацию подобных веществ.

В 1902 г. Л. Бакеланд на основе этой реакции разработал процесс получения фенопласта (фенол-формальдегидной смолы), который был выпущен на рынок под названием «бакелит».

А. Цинке в 1942 г. решил упростить реакцию получения бакелита и провел конденсацию *para*-замещенных фенолов (*n*-*трет*-бутилфенола) с формальдегидом. Ученый выделил кристаллический продукт и предположил, основываясь на современных литературных данных, что он имеет циклическую тетрамерную структуру.

Следующее доказательство тетрамерной структуры получено в 1956 г. Б. Хайесом и Р. Хантером, осуществившими ступенчатый синтез *para*-метильного производного. В условиях высокого разбавления они провели заключающую стадию циклизации (рис. 14).

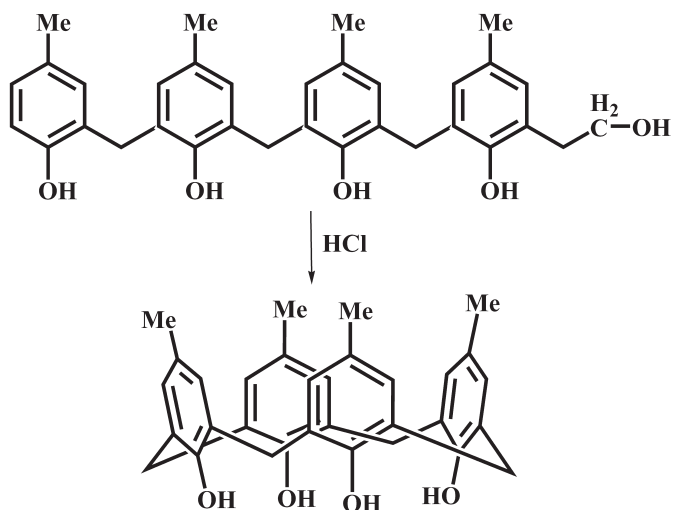


Рис. 14. Стадия циклизации в синтезе *n*-метилкаликс[4]арена

В 1955 г. Дж. Корнфорт повторил синтез производных Цинке, заинтересовавшись ими как циклическими веществами, потенциально замедляющими развитие туберкулеза. Он провел реакции с участием *трет*-бутил- и 1,1,3,3-тетраметилбутил производных и выделил два продукта с близкими, но все же различными температурами плавления. В соответствии с результатами предварительного РСА и определения молекулярной массы Корнфорт так же, как и Цинке, отнес полученные соединения к тетрамерам.

В дальнейшем химия этих циклических олигофенольных продуктов была возрождена только в 1972 г. К. Гутше, который пытался получить ряд веществ, содержащих полости, подходящие для конструирования имитаторов ферментов. Ученый установил, что в результате конденсации *n*-*трет*-бутилфенола с формальдегидом образуются смеси циклических олигомеров с различными размерами цикла, в основном с четным числом звеньев: тетра-, гекса- и октамеры. Каликсарены с нечетным числом более редки, хотя и каликс[5]- и каликс[7]арены теперь хорошо известны. На данный момент, благодаря использованию современных хроматографических методов, уже выделены все подобные соединения вплоть до каликс[16]аренов.

В настоящее время для синтеза каликсаренов, наряду с некоторыми другими методами, также широко применяется конденсация *n*-замещенных фенолов с формальдегидом в нескольких различных модификациях, отличающихся условиями проведения синтеза.

Циклодекстрины в промышленных масштабах получают из крахмала (рис. 15).

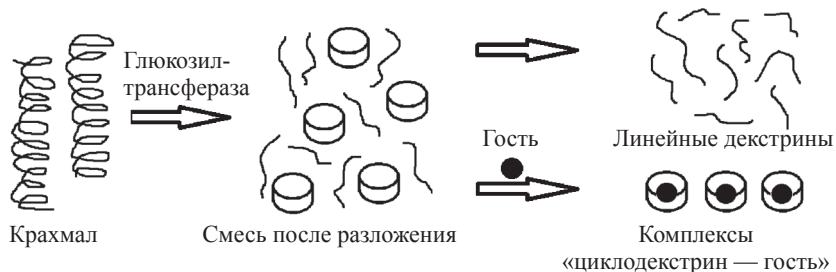


Рис. 15. Выделение циклодекстринов при разложении крахмала глюкозилтрансферазой

Данное соединение состоит из двух полимеров глюкозы: линейного (амилозы), состоящего из сотен и тысяч остатков D-глюкопиранозида, и разветвленного (амилопектина). Амилоза содержит только 1,4-гликозидные связи, а амилопектин имеет также 1,6-связи. Декстрины образуются из крахмала в результате гидролиза гликозидных связей под действием ферментов в присутствии воды. При разложении декстринов ферментом глюкозилтрансферазой

образуется первичный продукт расщепления цепи — линейный олигосахарид, который подвергается внутримолекулярной циклизации без участия воды, образуя циклодекстрин. Описанную схему синтеза см. на рис. 15. Индивидуальные циклодекстрины выделяют из смеси комплексообразованием с неполярным гостем, например, с толуолом, что приводит к резкому снижению растворимости.

1.3. Классификация соединений «гость — хозяин»

Прежде чем рассмотреть основные закономерности образования комплексов макроциклических соединений с органическими и неорганическими соединениями, необходимо ознакомиться с классификацией соединений «гость — хозяин».

В соответствии с топологической взаимосвязью между хозяином и гостем соединения-хозяева могут быть разделены на два основных класса: *кавитанды* и *клатранды*. Кавитанды — хозяева с внутримолекулярными полостями. Иными словами, способность полости связывать гостя — собственное молекулярное свойство хозяина и существует как в растворе, так и в твердом состоянии. Клатранды — хозяева с межмолекулярными полостями, существующими только в кристаллическом или твердом состоянии. При этом такая межмолекулярная полость представляет собой зазор между двумя и более молекулами-хозяевами. Агрегат «хозяин — гость», образованный кавитандом, называют *кавитатом*, а клатранды образуют *клатраты*.

При классификации соединений-хозяев также нужно учитывать силы взаимодействия между хозяином и гостем. Если гость и хозяин связаны преимущественно электростатическими силами (в том числе ион-дипольными, диполь-дипольными взаимодействиями, водородными связями и т. д.), используют термин «комплекс». Для структур, удерживаемых более слабыми, ненаправленными взаимодействиями (менее специфическими — гидрофобными, ван-дер-ваальсовыми и т. д.), больше подходят термины «кавитаты» и «клатраты». Примеры употребления такой номенклатуры приведены в табл. 3.

Таблица 3

**Классификация соединений «гость — хозяин»
для нейтральных хозяев**

Хозяин	Гость	Взаимодействие	Класс	Пример
Краун-эфир	Катион металла	Ион-дипольное	Комплекс (кавитат)	$[K^+ \cdot (18\text{-краун-6})]$
Сферанд	Катион алкиламмония	Водородная связь	Комплекс (кавитат)	Сферанд \cdot $(CH_3NH_3^+)$
Циклодекстрин	Органическая молекула	Гидрофобное / ван-дер-ваальсово	Кавитат	$(\alpha\text{-циклодекстрин}) \cdot$ $(n\text{-гидроксibenзойная кислота})$
Вода	Органическая молекула, галоген и т. д.	Ван-дер-ваальсово/кристаллическая упаковка	Клатрат	$(H_2O)_6 \cdot (CH_4)$
Каликсарен	Органическая молекула	Ван-дер-ваальсово/кристаллическая упаковка	Кавитат	$(n\text{-трет-бутилкаликс[4]арен}) \cdot$ (толуол)
Циклотривера-трилен (CTV)	Органическая молекула	Ван-дер-ваальсово/кристаллическая упаковка	Клатрат	$(CTV) \cdot 0,5(\text{ацетон})$

Следует также отметить, что во многих случаях отнесение того или иного соединения типа «гость — хозяин» к определенному классу бывает весьма затруднительно. По этой причине описанная классификация является достаточно условной и призвана помочь химику описывать и визуализировать системы, с которыми он работает.

2. ОСОБЕННОСТИ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ С КАТИОНАМИ МЕТАЛЛОВ

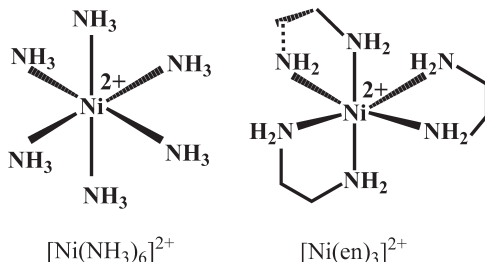
2.1. Хелатный и макроциклический эффект

Возрастание устойчивости комплексов с бидентатными лигандами по сравнению с устойчивостью с монодентатными лигандами называется хелатным эффектом.

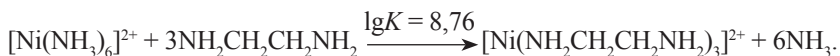
Количественной мерой хелатного эффекта ($\Delta E_{\text{хел}}$) является разность логарифмов констант устойчивости комплексов $M(L-L)$ и ML_2 :

$$\Delta A'_{\text{хел}} = \lg \beta_1^{M(L-L)} - \lg \beta_1^{ML_2}.$$

Хелатный эффект хорошо известен в координационной химии и выражается в значительно большей устойчивости комплексов бидентатных лигандов (типа этилендиамина) по сравнению с устойчивостью близких по природе металлокомплексов, содержащих монодентатные лиганды типа аммиака:



Например, величина константы равновесия в реакции замещения аммиака на этилендиамин свидетельствует о более высокой (более чем в 10^8 раз) устойчивости хелатного комплекса этилендиамина:



Особую стабильность хелатных комплексов в растворе можно отнести на счет как термодинамического, так и кинетического эффекта. Термодинамически реакция металла с хелатообразующим лигандом приводит к увеличению числа свободных частиц (четыре в левой части вышеприведенного уравнения и семь в правой), а следовательно, к благоприятному энтропийному вкладу (ΔS°) в общую свободную энергию реакции (ΔG°), выражаемую как

$$\Delta G^\circ = \Delta H^\circ - T\Delta S^\circ.$$

К тому же рациональное конструирование макроцикла, конформационные и электростатические вклады которого во взаимодействия лиганд — металл максимальны, может также обеспечить благоприятную энтальпию реакции.

Энтропийный вклад усиливается также благодаря статистическим причинам, поскольку для диссоциации хелатного комплекса обе связи металл — донорный атом должны разрываться одновременно.

Наконец, в образование хелатного комплекса включаются и кинетические эффекты. Реакция металла с лигандом L протекает со скоростью, близкой к скорости связывания первого донорного атома хелатообразующего лиганда L—L. Связывание второго донорного атома молекулы L—L протекает, однако, намного быстрее, поскольку в своем координированном состоянии он имеет гораздо более высокую эффективную концентрацию, чем вторая молекула L монодентатного лиганда.

Несмотря на экспериментальное доказательство существования хелатного эффекта в координационной химии растворов, его природа — предмет многих споров в литературе. Первая проблема относится к определению понятия «константа устойчивости»; вторая состоит в том, что ступенчатая константа устойчивости β_{12} для связывания двух монодентатных лигандов имеет другую размерность, чем первая константа устойчивости бидентатного лиганда, с которой производится сравнение. Поэтому влиянием концентрации растворителя пренебрегают. Когда это различие учитывается переводом

концентраций в мольные доли (т. е. концентрация в моль · дм⁻³/концентрация растворителя), хелатный эффект почти исчезает. Это замечание касается лишь трактовки хелатного эффекта. Что касается большей термодинамической выгодности комплексообразования с полидентатными лигандами по сравнению с монодентатными, то это — экспериментальный факт. Хелатный эффект является общей закономерностью реакций комплексообразования.

В супрамолекулярной химии термодинамическую устойчивость комплекса «хозяин — гость» можно повысить действием хелатного эффекта. Донорные атомы лиганда-хозяина являются центрами связывания (любой природы), а металл — гостем (который в действительности часто является катионом металла, хотя гостями могут быть также анионы и нейтральные частицы). Действие хелатного эффекта наблюдается и при связывании металлов поддандами — цепочечными хозяевами — с некоторым количеством донорных атомов, расположенных вдоль цепи с интервалами.

Стабилизация, обусловленная хелатным эффектом, сильно зависит от размера хелатного кольца.

Пятичленные кольца, как в комплексах этилендиамина с металлами, часто наиболее устойчивы, поскольку слабее всего напряжены. Четырехчленные кольца (например, в хелатообразующих ацетатах) сильно напряжены, и с увеличением размера хелатного кольца статистическая вероятность того, что два донорных атома направлены прямо на металл, постоянно уменьшается. Это приводит к неблагоприятной энтропии. Однако энергия напряжения хелатного кольца зависит и от размера катиона металла. Для очень маленьких катионов, таких как V³⁺ и Be²⁺, шестичленные хелатные кольца довольно обычны, так как маленький катион образует связи катион — донор с длинами, близкими к тем, которые находят в ненапряженных шестичленных циклических молекулах типа циклогексана.

Многие комплексы «хозяин — гость» даже более устойчивы, чем можно было бы ожидать, учитывая только хелатный эффект. Хозяева в этих образованиях обычно макроциклические (большое кольцо) лиганды, которые связывают своих гостей посредством определенного числа хелатообразующих центров. Такие соединения дополнительно стабилизированы *макроциклическим эффектом*.

Макроциклический эффект, как и хелатный, отражает большую стабильность комплексов с макроциклическими лигандами по сравнению с соответствующими комплексами с монодентатными лигандами.

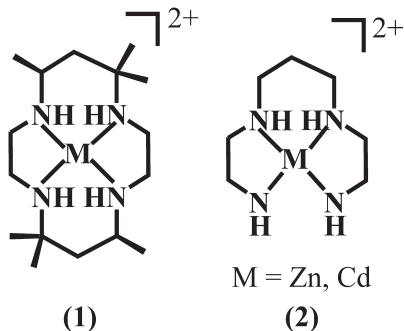
Макроциклический эффект обычно намного больше хелатного. Некоторые комплексы металлов с фталоцианином не разрушаются при нагревании до 55 °С в концентрированной серной кислоте.

Другая особенность макроциклических лигандов — это большое влияние пространственного фактора (размера координационной полости) на стабильность, кинетику образования и диссоциации комплексов. На образование комплексов металлов с краун-эфирами прежде всего влияет соответствие эффективного диаметра координационной полости и диаметра иона. При оптимальном пространственном соответствии этих величин ион металла располагается в координационной полости, образуя устойчивый комплекс.

Хотя соответствие размеров полости лиганда и диаметра иона играет большую роль, возможность образования комплекса зависит и от других факторов. Конкуренцию образованию комплексов составляет энергия дегидратации катионов, наиболее существенная для маленьких ионов. Поэтому краун-эфиры с малыми полостями часто образуют комплексы с большими катионами, которые хотя и не могут оптимально разместиться в полости, зато легче дегидратируются. Еще одна особенность состоит в том, что наиболее устойчивый комплекс образует легко поляризуемый катион.

Макроциклический эффект обусловлен не только взаимодействием гостя с многочисленными центрами связывания хозяина, но и с организацией этих центров связывания в пространстве таким образом, что энергия связывания не расходуется гостем на его «укутывание» хозяином, при этом из хелатирования извлекается максимальная выгода. Более того, потеря энтальпии, обусловленная сближением неподеленных электронных пар донорных атомов друг с другом, компенсируется выигрышем энтальпии еще на стадии синтеза макроцикла. Макроциклический эффект делает циклических хозяев, таких как коранды (например, краун-эфиры), более стабильными (примерно в 10^4 раз), чем ациклические поданды с центрами связывания того же типа.

Макроциклический эффект впервые обнаружили Д. Каббинес и Д. Маргерум в 1970 г. при изучении комплексов меди(II):



Стабильность обоих соединений определяется четырьмя способами к образованию координационной связи донорными атомами. Однако макроцикл (1) примерно в 10^4 раз более устойчив, чем ациклический аналог (2), что объясняется дополнительным действием макроциклического эффекта. Термодинамические измерения аналогичных комплексов Zn^{2+} показали, что стабилизация макроциклическим эффектом имеет как энтальпийный, так и энтропийный вклад (табл. 4). Энтальпийная составляющая является результатом того, что макроциклические хозяева часто менее сольватированы, чем их ациклические аналоги.

Таблица 4

**Термодинамические параметры комплексов цинка (II)
(1) и (2), 298 K**

Параметр	Комплекс (1)	Комплекс (2)
$\lg K$	15,34	11,25
ΔH° , кДж/моль	-61,9	-44,4
$-T\Delta S^\circ$, кДж/моль	-25,6	-19,8

Это связано с тем, что их поверхность менее доступна для растворителя. В результате уменьшается число разрывающихся связей растворитель — лиганд в сравнении с таковым протяженного

ациклического хозяина. С точки зрения энтропии макроциклы конформационно менее гибки и, таким образом, теряют меньше степеней свободы при комплексообразовании. В сущности, потеря энтропии, связанная с макроциклом, «оплачена» заранее в ходе его синтеза. Вообще роли энтропийного и энтальпийного вкладов меняются в зависимости от характера изучаемой системы, хотя энтальпия часто доминирует из-за таких дополнительных факторов, как отталкивание неподеленных электронных пар. Бициклические хозяева — криптанды — оказались во многом по тем же причинам даже еще более устойчивыми, чем моноциклические коранды. Это называют *макробициклическим* эффектом (рис. 16).

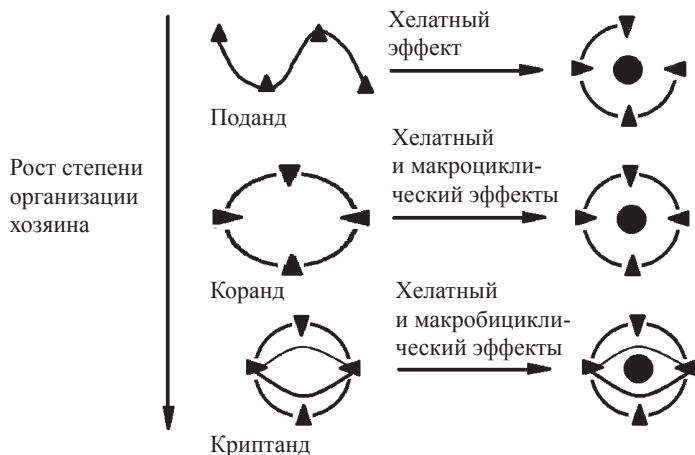


Рис. 16. Хелатный, макроциклический и макробициклический эффекты

Объединение шести донорных атомов в таком лиганде, как 18-краун-6, сильно увеличивает стабильность комплекса по сравнению с комплексами с простыми эфирами. Если сравнить стабильность комплексов с хозяевами, изображенными на рис. 17, то видно, что хотя оба эти соединения образуют хелатные связи, тем не менее в метанольном растворе макроциклические комплексы с краун-эфиром примерно в 10^4 раз более стабильны.

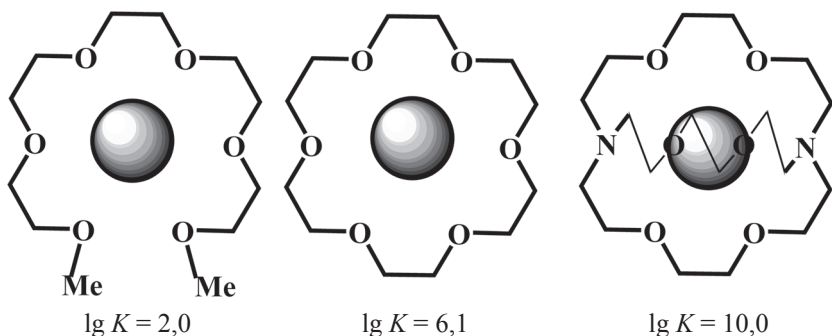


Рис. 17. Стабильность подандного (ациклического), краун-эфирного (макротрициклического) и криптандного (макробициклического) комплексов катиона K^+

Такая предельно высокая стабилизация — следствие макроциклического эффекта. В результате макробициклического эффекта комплекс [2.2.2]криптанда (см. рис. 17) еще более стабилен.

Таблица 5

Термодинамические вклады в стабильность подандного и краун-эфирного комплексов K^+ (см. рис. 17)

Комплекс	ΔG° , Дж/моль	ΔH° , Дж/моль	ΔS° , Дж/моль
K^+ с подандом	–11 368	–36 400	–84
K^+ с краун-эфиром	–34 842	–56 000	–71

Для объяснения макроциклического и макробициклического эффектов мы должны, согласно уравнению Гиббса, разделить энтальпийный и энтропийный вклады в стабильность таких комплексов, как комплексы калия с подандом и краун-эфиром, изображенные на рис. 17.

$$\Delta G^\circ = -RT \ln K = \Delta H^\circ - T \Delta S^\circ.$$

При 298 К мы получим значения этих параметров, приведенные в табл. 5. Из этих данных ясно, что и энтальпийный и энтропийный вклады способствуют стабильности макроциклического комплекса. В данном случае стабильность определяется энтальпийным

вкладом, хотя в другом случае более значимым может быть второе слагаемое.

Поданд, изображенный на рис. 17, за счет вытянутой линейной конформации способен сводить к минимуму неблагоприятное изменение энтальпии, вызываемое отталкиванием между неподеленными электронными парами кислорода. Связывание с металлическим центром влечет за собой конформационную перестройку и поэтому дает дополнительный неблагоприятный вклад в изменение энтальпии, обусловленный отталкиванием сближенных неподеленных электронных пар атомов кислорода в связывающей конформации. В случае циклического лиганда (см. рис. 17) этот неблагоприятный энтальпийный вклад в общую свободную энергию связывания катиона металла лигандом энергетически уже «оплачен» во время синтеза. Этот лиганд более предорганизован для связывания катиона металла, и в нем существуют неблагоприятные взаимодействия между неподеленными электронными парами атомов кислорода, независимо от того, связывает он катион металла или нет (рис. 18). Поэтому отталкивание между неподеленными электронными парами в нем не влияет на свободную энергию процесса комплексообразования иона металла.

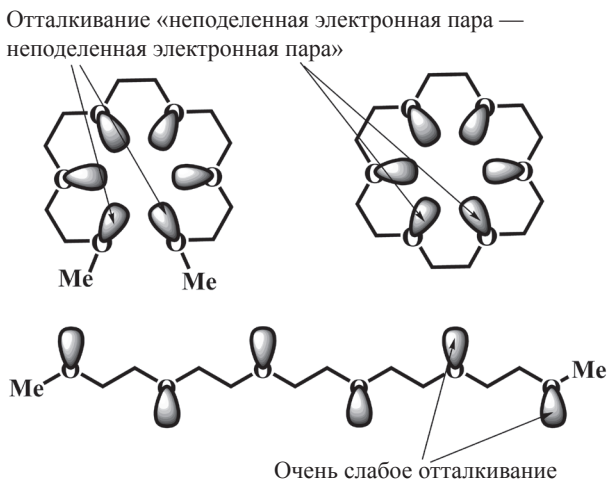


Рис. 18. Объяснение макроциклического эффекта с позиций энтальпийного вклада

Для таких макробициклических соединений, как криптанды, степень предорганизации еще более явно выражена, что и приводит к макробициклическому эффекту (табл. 6).

Таблица 6

Соотношение между стабильностью и стабилизирующим эффектом комплексов типа «гость — хозяин»

Тип комплекса	K(MeOH)	Эффект
Подат	10^2 – 10^4	Хелатный
Корат	10^4 – 10^6	Макроциклический
Криптант	10^6 – 10^9	Макробициклический

Следует отметить, что 18-краун-6 слабее сольватирован, чем свободный полиэфир, из-за ограниченного объема макроциклической полости. Ациклический полиэфир способен принимать также вытянутую конформацию, предоставляя максимально возможную площадь поверхности для взаимодействия с молекулами растворителя. Поэтому при связывании катиона для десольватации неподеленных электронных пар атомов кислорода поданда требуется большая энергия, чем в случае макроцикла, и поданды перестраиваются с образованием более упорядоченной конформации. Это приводит к неблагоприятным энтропийным эффектам.

2.2. Предорганизация

Общая концепция *предорганизации* заключается в заблаговременном (до связывания гостя) конструировании хозяина в точном соответствии со стерическими и электронными требованиями гостя. Подходящие друг другу хозяева и гости называются *комплементарными*. В стерическом смысле хозяин, не будучи ни слишком большим, ни слишком маленьким, должен соответствовать гостю. В электронном смысле хозяин должен представлять свои центры связывания противоположного электростатического заряда или диполи соответствующим центрам или диполям гостя (например, хозяева с основными центрами Льюиса — гостям с кислотными

центрами Льюиса; доноры водородной связи — акцепторам водородной связи).

Принцип комплементарности был сформулирован Д. Крамом: «Для образования комплекса хозяева должны иметь центры связывания, которые кооперативно контактируют и притягивают центры связывания гостей, не вызывая при этом сильное несвязывающее отталкивание»¹. Отдельные взаимодействия между хозяевами и гостями относительно слабы — гораздо слабее ковалентной связи, но именно благодаря комплементарным взаимодействиям многочисленных пар центров связывания достигается сильное селективное комплексообразование. Константа связывания (или свободная энергия комплексообразования) представляет собой количественную меру комплементарности при данном наборе условий.

В рамках этой концепции очень важна роль растворителя. Часто взаимодействие между растворителем и гостем, а также между растворителем и хозяином имеет тот же тип, что и между гостем и хозяином. Для того чтобы связать гостя, хозяин и гость должны лишиться своих сольватных оболочек. Таким образом, свободная энергия комплексообразования «хозяин — гость» включает энтальпийный и энтропийный приросты энергии, являющиеся результатом благоприятных взаимодействий «хозяин — гость» и возрастания числа свободных частиц, причем энтальпийная потеря от десольватации хозяина и гостя имеет меньшую величину. Вообще говоря, этот процесс благоприятен только благодаря высокой степени организации хозяина (комплементарно гостю) и ее отсутствию у растворителя. Если хозяин предорганизован (т. е. существует небольшая разница между минимальными энергиями конформаций свободного и связанного хозяев), то связывание особенно благоприятно, поскольку тогда не возникают дополнительные энергетические потери из-за конформационной перестройки хозяина, необходимой для создания оптимальной связывающей конформации.

Процесс связывания гостя хозяином можно довольно произвольно разделить на две стадии. Во-первых, это стадия активации, при которой хозяин конформационно перестраивается, для того чтобы

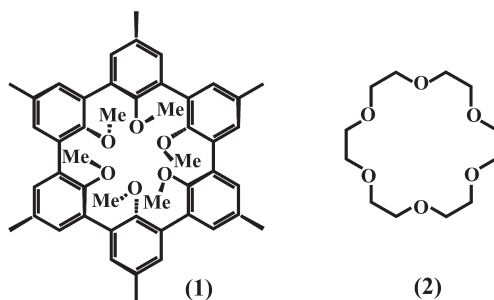
¹ Стив Дж. Супрамолекулярная химия. М., 2007. Т. 1. С. 170.

расположить свои центры связывания наиболее комплементарно по отношению к гостю, одновременно минимизируя неблагоприятные взаимодействия между своими разными центрами связывания. Это энергетически невыгодно, поскольку из-за того, что во время существования комплекса «хозяин — гость» хозяин должен оставаться в связывающей конформации, эта энергия никогда не компенсируется. Во-вторых, за перестройкой следует связывание, энергетически выгодное вследствие энтальпийно стабилизирующего притяжения между взаимно комплементарными центрами связывания хозяина и гостя.

Полная свободная энергия комплексообразования — это разность между энергией, затраченной на реорганизацию, и энергией, выделившейся при связывании. Если энергия реорганизации велика, тогда полная свободная энергия снижается, дестабилизируя комплекс. Если хозяин предорганизован, то энергия перегруппировки мала.

Естественное следствие предорганизации проявляется в кинетике связывания гостя. Жестко предорганизованные хозяева могут испытывать значительные трудности при прохождении через переходное состояние комплексообразования и таким образом замедлять кинетику связывания гостя. Конформационно подвижные хозяева способны быстро приспосабливаться к изменяющимся условиям; при этом и образование комплекса, и его разрушение происходят быстро. Сольватация усиливает эффекты предорганизации, поскольку сольватационная стабилизация несвязанного хозяина часто больше, чем в случае, когда хозяин «укутывает» гостя, эффективно предоставляя ему меньшую площадь поверхности.

Эффекты предорганизации иллюстрируются сравнением предорганизованных сферандов (1) и конформационно подвижных корандов (2):



различающихся по сродству к катионам щелочных металлов примерно в 10^{10} раз.

2.3. Термодинамическая и кинетическая селективность

Вещество может играть роль супрамолекулярного хозяина только в том случае, если он способен отличать одного гостя от другого, т. е. обладать селективностью. Сродство гостя к хозяину можно оценить с помощью константы связывания. Она представляет собой термодинамическую константу равновесия для процесса $\text{хозяин} + \text{гость} = (\text{хозяин} \cdot \text{гость})$:

$$K = [\text{хозяин} \cdot \text{гость}] / [\text{хозяин}][\text{гость}].$$

Термодинамическая селективность (S) — это отношение константы связывания одного гостя к константе связывания другого:

$$S = K_{\text{гость1}} / K_{\text{гость2}}.$$

Селективность этого типа достигается легче всего в сочетании с такими важными понятиями, как аналогия «замок — ключ», «предорганизация» и «комплементарность», а также с детальным знанием взаимодействий «хозяин — гость». Однако существует селективность другого типа, связанная со скоростью превращения конкурирующих субстратов в ходе реакции. Это кинетическая селективность; она и является основой для управления такими процессами, как супрамолекулярный (ферментативный) катализ, обнаружение и подача сигналов гостю. В этом смысле говорят, что система селективна в отношении того гостя, который быстрее всего превращается, а не того, который прочнее всего связывается.

Многие биохимические ферменты селективны кинетически. Изучение их структуры показывает, что они совершенно комплементарны для желаемого стояния гостя в любой момент и обычно жестко не предорганизуются. В искусственных системах достижение разрешенной во времени селективности — гораздо более трудная задача. Она требует адаптации хозяина к изменяющимся потребностям гостя в процессе реакции.

2.4. Природа супрамолекулярных взаимодействий

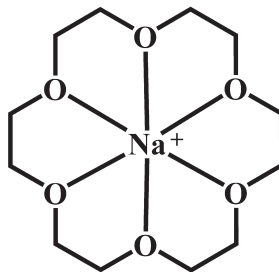
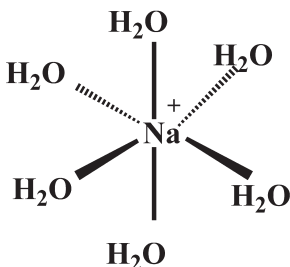
Супрамолекулярная химия имеет дело с нековалентными связывающими взаимодействиями. Термин «нековалентный» охватывает разнообразные силы притяжения и отталкивания. При анализе супрамолекулярной системы очень важно учитывать взаимную «игру» всех этих взаимодействий и эффекты, относящиеся как к хозяину, так и к гостю, а также их окружению.

Ион-ионные взаимодействия

По силе ионная связь сравнима с ковалентным связыванием (энергия связи 100–350 кДж/моль). Простая ионная решетка хлорида натрия иллюстрирует, каким образом катион натрия способен организовать шесть комплементарных донорных атомов вокруг себя, чтобы максимизировать нековалентные ион-ионные взаимодействия.

Ион-дипольные взаимодействия

Энергия взаимодействия — от 50 до 200 кДж/моль. Пример ион-дипольного взаимодействия — связывание иона Na^+ с такой полярной молекулой, как вода. Супрамолекулярная аналогия просматривается в структурах комплексов катионов щелочных металлов с макроциклическими простыми эфирами — краун-эфирами, в которых эфирные атомы кислорода играют ту же роль, что и полярные молекулы воды. Неподеленные электронные пары кислорода притягиваются к положительному заряду катиона:



Водородная связь (4–120 кДж/моль)

Водородную связь можно рассматривать как особый вид диполь-дипольного взаимодействия, в котором атом водорода, присоединенный к электроотрицательному атому, притягивается к диполю соседней молекулы или функциональной группы. Благодаря своей относительно сильной и направленной природе, водородная связь считается «ключевым взаимодействием в супрамолекулярной химии».

В супрамолекулярной химии водородные связи вездесущи. В частности, водородные связи определяют общую формулу многих белков, распознавание субстратов многими ферментами и структуру двойной спирали ДНК (рис. 19).

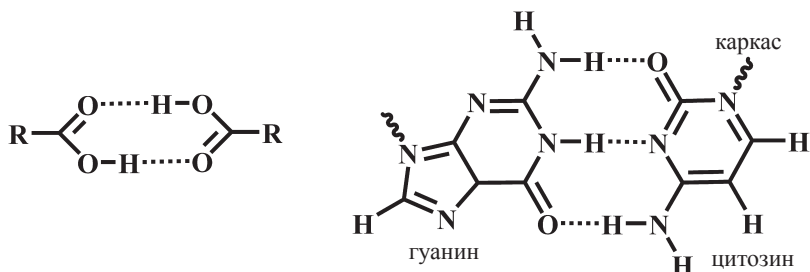


Рис. 19. Водородные связи при образовании димеров карбоновой кислоты и спаривании оснований в ДНК

Значения длин, сил и геометрий водородных связей могут изменяться в огромных пределах.

2.5. Селективность катионного комплексообразования

Термодинамическая селективность данного хозяина к отдельному катиону представляет собой соотношение между сродством хозяина к данному металлу (например, K^+) и его сродством к катионам другого гостя. Основой молекулярного распознавания является сильное селективное связывание.

Конструирование синтетического хозяина, высокоселективного к данному катиону, — очень сложная задача из-за того, что

селективность определяется огромным количеством факторов. Самые важные из них следующие:

- соответствие между размерами катиона и полости хозяина;
- электростатический заряд;
- растворитель (полярность, водородное связывание и способность к координации);
- степень предорганизации хозяина;
- энтальпийный и энтропийный вклады во взаимодействие «хозяин — катион»;
- свободные энергии сольватации катиона и хозяина;
- природа противоаниона и его взаимодействия с растворителем и катионом;
- кинетика катионного связывания;
- размер хелатного кольца.

Среди перечисленных факторов важным и легкоучитываемым, но не обязательно главным фактором является размерное соответствие. Наряду с менее значимыми факторами, например, с размером хелатного кольца, сольватация и предорганизация также играют важную роль.

Нужно помнить, что существует важное различие между термодинамической стабильностью комплекса (статическая стабильность комплекса) и кинетикой его поведения в процессе реакций образования и диссоциации комплекса (динамическая стабильность комплекса).

Краун-эфиры

Рассмотрим некоторые закономерности комплексообразования, проявляющиеся для краун-эфиров:

- *соответствие размеров полости хозяина и гостя — катиона.* Действительно, гибкий 18-краун-6 имеет достаточно хорошее размерное соответствие со всеми катионными гостями, хотя и оптимален для K^+ ;

- *число донорных атомов.* Как правило, супрамолекулярные взаимодействия аддитивны. Следовательно, можно ожидать, что связывание больших краун-эфиров с катионами металлов будет наиболее сильным до тех пор, пока все донорные атомы не выстроятся вокруг металла. Это создает плато селективности;

— *сольватация катионов и лигандов*. Свободная энергия сольватации возрастает в следующем ряду: $K^+ < Na^+ < Ca^{2+}$. Поэтому для того, чтобы десольватировать (частично) K^+ , что необходимо для его связывания, требуется наименьшая энергия;

— *размер хелатного кольца (угол захвата лиганда)*. В комплексных соединениях хозяев, содержащих двууглеродные мостики, формируются пятичленные хелатные кольца. Малый угол захвата этилендиоксидной группы подходит для катиона большего размера, например для K^+ . Ионы металлов меньшего размера, особенно Li^+ , не так хорошо приспособлены для обеспечения контакта с соседними донорными атомами, и поэтому не образуют столь прочные комплексы. Это подтверждается большим сродством дициклогексил-14-краун-4 к иону Na^+ .

Лариат-эфиры

Эти эфиры состоят из кольца краун-эфирного типа с подандной боковой цепью, предназначенной для придания некоторой трехмерности катионному комплексообразованию. При этом сохраняется высокая скорость комплексообразования, ожидаемая для крайне гибких корандных систем. Таким образом, они сочетают свойства подандов, корандов и криптандов. В случае N-прикрепленной боковой цепи боковая цепь более точно направлена в сторону катиона, и связывание в этих системах более сильное, чем в C-прикрепленных аналогах.

Криптандалы

Трехмерные криптандалы, в противоположность краун-эфирам, проявляют предельно высокую селективность. Их макробициклические полости более жестки и ограничены, поэтому они не способны ни достаточно сжиматься для связывания с катионами, слишком малыми для такой полости, ни расширяться, приспособившись к радиусам большим, чем требуется для оптимального размерного соответствия. Более того, трехмерная полость криптанда гораздо более предорганизована для связывания катиона в том смысле, что энтропийные, а часто и энтальпийные затраты на конформационную перестройку, которая должна происходить

для того, чтобы комплекс принял оптимальную геометрию, здесь менее значительны.

Поразительный пример влияния предорганизационных эффектов, увеличивающих жесткость трехмерной полости криптандов, приведен на рис. 20. Даже если размерное соответствие и неидеально, то трехмерная полость и семь донорных атомов криптанда [2.2.1] (1) очень сильно связывают катион K^+ , его константа связывания примерно на 5 порядков выше, чем таковая его диаза-18-краун-6-аналога (3), имеющего только шесть центров связывания и двухмерную полость.

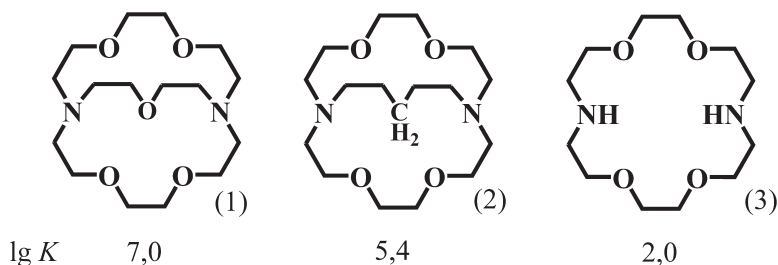


Рис. 20. Сравнение констант связывания катиона K^+ криптандными и корандными хозяевами (MeOH, 25 °C)

3. ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

Благодаря своим уникальным свойствам, в том числе высокой селективности связывания «гость — хозяин», макроциклические соединения нашли широкое применение практически во всех методах аналитической химии. Рассмотрим наиболее важные аспекты использования рассматриваемых соединений для решения различных аналитических задач.

3.1. Методы разделения и концентрирования

3.1.1. Экстракция

Экстракция катионов металлов макроциклическими соединениями — одна из важнейших областей их применения в аналитической химии. Это связано, во-первых, с простотой проведения экстракции. Во-вторых, экстракционный метод удобен для оценки комплексообразования и поиска селективных комбинаций металл — макроцикл. В-третьих, при экстракции часто улучшается селективность по сравнению с комплексообразованием в гомогенной среде.

Из большого числа известных макроциклических соединений для экстракции применяли главным образом кислородсодержащие макроциклы — краун-эфиры, перспективные прежде всего для щелочных и щелочноземельных металлов. Для многих переходных и послепереходных металлов более интересны макроциклы с другими донорными атомами — азотом, серой или с сочетанием атомов N, O и S.

Экстракция краун-эфирами

Самым важным и почти уникальным свойством краун-эфиров является их способность образовывать комплексы с солями щелочных и щелочноземельных металлов. При комплексообразовании катион включается во внутреннюю полость краун-эфира и удерживается там за счет ион-дипольного взаимодействия с гетероатомами кислорода цикла. Специфическим свойством краун-эфиров является высокая избирательность реакций комплексообразования: наиболее устойчивые комплексы образуются с теми катионами, размер которых больше всего соответствует размеру полости краун-эфира. В качестве других факторов, влияющих на устойчивость образующихся комплексов, стоит отметить плотность заряда катиона, а в растворе — сольватирующую способность среды.

Использование краун-эфиров в качестве экстрагентов определяет редкое сочетание противоположных свойств — гидрофильной полости, образованной электронодонорными атомами, и гидрофобной внешней оболочки. Многие краун-эфиры и их комплексные соединения значительно лучше растворяются в малополярных органических растворителях, чем в воде, что и предопределило широкое использование их для экстракции.

Краун-эфиры экстрагируют ионы металлов в виде ионных ассоциатов. Извлекаемый металл в большинстве случаев входит в состав катионной части ассоциата, образуя с макроциклом устойчивый катионный комплекс. Экстракция ионных ассоциатов эффективна только в случае больших и сильнополяризуемых анионов, как, например, пикрата. Реже краун-эфиры используют для извлечения металлов, находящихся в водном растворе в виде анионных ацидокомплексов. В последнем случае катионом является комплекс краун-эфира с другим металлом.

Из многих сотен синтезированных краун-эфиров для экстракции чаще всего используют 15-краун-5 (15K5), бензо-15-краун-5 (Б15K5), 18-краун-6 (18K6), дибензо-18-краун-6 (ДБ18K6), дициклогексил-18-краун-6 (ДЦГ18K6) и дибензо-24-краун-8 (ДБ24K8).

Ниже рассмотрим основные закономерности экстракции ионов металлов краун-эфирами.

Для того, чтобы значение константы экстракции было как можно более высоким, необходимо, чтобы, во-первых, экстрагирующийся катионный комплекс металла с краун-эфиром имел высокую устойчивость; во-вторых, константа ассоциации ионных пар в водном растворе была большой; в-третьих, константа распределения реагента была как можно меньшей и, в четвертых, константа распределения экстрагирующейся ионной пары — как можно большей.

Устойчивость комплексов металлов с краун-эфирами определяется многими факторами, среди которых основными, по Педерсену, являются следующие:

1. Относительные размеры катиона и полости краун-эфира. Чем более близко они подходят друг другу, тем более устойчивы образующиеся комплексы.

2. Число донорных атомов кислорода: с увеличением их числа устойчивость комплексов обычно возрастает.

3. Расположение донорных атомов кислорода: комплексы тем устойчивее, чем больше донорных атомов располагается в одной полости.

4. Симметрия: чем больше атомов кислорода располагается симметрично, тем более устойчивы комплексы.

5. Основность краун-эфира: устойчивость комплексов возрастает с увеличением основности. Основность атома кислорода, связанного с алифатическим атомом углерода, выше, чем основность атома кислорода, связанного с ароматическим ядром.

6. Стерические препятствия полиэфирного кольца: чем они меньше, тем устойчивее комплексы.

7. Сольватация катиона: образующийся в данном растворителе комплекс тем более устойчив, чем меньше сольватация. Энергия сольватации уменьшается с увеличением ионного радиуса катиона.

8. Заряд катиона.

Наиболее важен первый фактор. Иными словами, вид краун-эфира обуславливает избирательность захвата катионов.

Предпочтительное связывание определенного катиона краун-эфиром по сравнению с другим катионом выражается величиной константы селективности, т. е. отношением соответствующих констант либо разностью $\Delta \lg K$. В том случае, когда значение константы

селективности велико, становится возможным разделение катионов. К примеру, производные 18-краун-6 позволяют избирательно выделять ион калия из смеси ионов натрия и цезия. Пик селективности предпочтительно проявляют краун-эфир с пространственно жесткой структурой и хорошо выраженной полостью. Существенно, что селективность комплексообразования краун-эфиров при экстракции улучшается. Также необходимо отметить, что селективность при экстракции обусловлена не только «селективностью по размеру», но и координационными взаимодействиями или взаимодействиями по типу ионной пары противоиона с ионом металла, находящимся в макроцикле, но также свойствами растворителя, в частности его способностью сольватировать катион и анион экстрагирующейся ионной пары.

Тесную взаимосвязь между относительными размерами краун-эфира и константами устойчивости и экстракции иллюстрируют данные табл. 7 и 8.

Необходимо отметить, что принцип структурного соответствия не работает в случае переходных и постпереходных металлов. Для 15-краун-5 в присутствии пикрата наблюдали ряды: $\text{Ag} > \text{Na} > \text{Tl(I)} > \text{K} > \text{Rb} > \text{Cs} > \text{Li}$ и $\text{Pb} > \text{Sr}$. Структурное соответствие наблюдалось, хотя выпадал Tl(I) , извлекавшийся лучше рубидия, и свинец, извлекавшийся лучше стронция, при том что радиусы ионов в этих парах близки. Более сильная экстракция ионов послепереходных металлов может быть объяснена их большей поляризуемостью.

Таблица 7

Логарифмы констант устойчивости комплексов щелочных и щелочноземельных металлов ($\lg\beta$) с некоторыми краун-эфирами, 25 °C, вода

Краун-эфир	Na^+	K^+	Rb^+	Cs^+	Ca^{2+}	Sr^{2+}	Ba^{2+}
15K5	0,70	0,74	0,62	0,80	—	1,95	1,71
18K6	0,80	2,03	1,56	0,99	0,5	2,72	3,87
ДБ18K6	1,16	1,67	1,08	0,83	—	1,00	1,95

Константы экстракции ($\lg K_{\text{ex}}$)* и ряды селективности для пикратов щелочных и щелочноземельных металлов растворами различных краун-эфиров в бензоле

Краун-эфир	Li ⁺	Na ⁺	K ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	Ca ²⁺	Sr ²⁺	Ba ²⁺	Ряды селективности
12K4	0,77	0,95	0,57	0,29	0,21	—	—	—	Na>Li> >K>Rb>Cs
15K5	1,29	3,90	2,58	2,14	1,90	3,71	5,70	5,20	Na>K>Rb> >Cs>Li Sr>Ba>Ca
Б15K5	1,26	3,29	1,93	1,44	1,08	—	—	—	Na>K>Rb> >Li>Cs
18K6	1,92	3,39	5,97	5,43	4,38	7,03	9,72	9,72	K>Rb>Cs> >Na>Li
ДБ18K6	—	2,21	4,65	3,75	3,07	5,77	5,38	—	K>Rb>Cs>Na Ca>Sr
ДБ24K8	0,67	2,05	2,79	3,00	3,15	3,07	3,99	6,86	Ba>Sr>Ca

$$*K_{\text{ex}} = [\text{MLA}]_0 / [\text{M}^+][\text{L}]_0[\text{A}^-]; K_{\text{ex}} = [\text{MLA}_2]_0 / [\text{M}^{2+}][\text{L}]_0[\text{A}^-]^2.$$

При экстракции катионных комплексов равноправным участником процесса наряду с краун-эфиром является противоион. Он образует с катионом ионную пару, способную переноситься через границу раздела фаз (ML^+A^- в простейшем случае). При постоянных М и L экстракция будет тем выше, чем отрицательнее ΔG пересольватации аниона А (разность энергий сольватации органическим растворителем и гидратации). На практике прежде всего важно обеспечить малую гидратацию аниона, используемого как противоион. В связи с этим требованием анион должен иметь:

- а) сильногидрофобные заместители (углеводородные радикалы);
- б) делокализованный заряд. Это требование лучше всего выполняется в более крупных анионах. Например, поверхностная плотность заряда перхлората ниже, чем таковая хлорида.

На практике выявлен круг эффективных противоионов. Например, первому требованию удовлетворяют алкил- и нафтил-сульфонаты,

а второму — пикрат, дипикриламидат, различные красители, в которых отрицательный заряд несут акцепторные заместители в бензольном кольце.

Изучено много других органических и неорганических противоионов (табл. 9).

Таблица 9

Экстракционные системы краун-эфир — противоион — металл, используемые при экстракции щелочных и щелочноземельных металлов

Противоион	Краун-эфир	Растворитель	Экстрагируемые металлы
Пикрат	15K5, 18K5, ДБ18K5, ДЦ18K6, ДБ24K8 и др.	C_6H_6 , $CHCl_3$, CH_2Cl_2 , $C_2H_4Cl_2$ и др.	ЩМ, ЩЗМ
2-, 3-, 4-нитро-, 2,5- и 2,6-динитро-феноляты	ДЦГ18K6, ДБ18K6, 18K6	CH_2Cl_2	ЩМ, ЩЗМ
Дипикриламидат	ДЦГ18K6, ДБ18K6	CH_2Cl_2 , $CHCl_3$	K, Na, Ca Na, Cs
Эозин	18K6	C_6H_6	K
Сульфоталеино-вые красители	18K6, ДБ18K6	C_6H_6 , $CHCl_3$	K ЩМ, ЩЗМ
Перхлорат	ДБ18K6, ДЦ18K6	м-Крезол, $C_2H_4Cl_2$	ЩМ, ЩЗМ
Гидроксид	ДЦ18K6	$C_2H_4Cl_2$	ЩМ, ЩЗМ

На полноту и избирательность экстракции ионов металлов краун-эфирами в значительной степени влияет природа используемого органического растворителя. Высокие значения константы распределения комплекса достигаются в хорошо сольватирующих растворителях, но из-за большой холостой экстракции, значительно ухудшающей избирательность разделения, эти растворители редко используют в аналитической практике. Среди инертных растворителей предпочтение отдают растворителям с относительно высокими

значениями диэлектрической проницаемости, обеспечивающими частичную диссоциацию экстрагирующейся ионной пары. Обычными растворителями при экстракции металлов краун-эфирами являются хлороформ, хлористый метилен, 1,2-дихлорэтан, бензол и нитробензол.

Отдельно необходимо отметить, что краун-эфиры традиционно считаются экстрагентами на щелочные и щелочноземельные металлы, а также лантаниды и актиниды. При этом они могут хорошо извлекать другие элементы, прежде всего Ag, Hg(II), Pb(II) и Tl(I). Другие металлы извлекаются хуже и/или в специальных условиях (например, требуют введения хелатообразующего реагента в качестве противоиона).

Экстракция макроциклами, содержащими азот, серу и другие гетероатомы

Работы по экстракции ионов металлов макроциклическими соединениями, содержащими донорные атомы азота и серы, появились только в начале 80-гг. XX в. Исследование таких экстрагентов было начато в связи с необходимостью существенно расширить круг экстрагируемых макроциклами элементов. Краун-эфиры представляют интерес прежде всего для разделения и концентрирования ионов щелочных металлов (ЩМ) и щелочноземельных металлов (ЩЗМ), актинидов и лантанидов. Переходные и многие послепереходные металлы краун-эфирами экстрагируются плохо. Селективные экстрагенты для них были найдены при исследовании азот- и серосодержащих макроциклов.

При изучении комплексообразования макроциклических соединений, содержащих донорные атомы азота и/или серы, с ионами металлов в водных и водно-органических средах было установлено, что устойчивость образующихся комплексов зависит от многих факторов: природы, числа и взаимного расположения донорных атомов, размера цикла, стереохимических требований металла, стерических препятствий, степени жесткости молекулы и других факторов. Сочетание этих факторов может привести к селективному или даже специфическому действию некоторых макроциклических

соединений, что представляет большой интерес для химиков-аналитиков.

Изучение макроциклических соединений с различными донорными атомами проводилось в основном по двум направлениям:

1) поиск новых селективных макроциклических экстрагентов и разработка на этой основе эффективных способов экстракционного разделения, концентрирования и определения элементов;

2) изучение различных факторов, определяющих устойчивость экстрагирующихся комплексов, а также природы растворителя и аниона, участвующего в образовании ионных пар.

Необходимо отметить, что картина селективности экстракции металлов азот-, серо- и кислородсодержащими макроциклами усложняется по сравнению с картиной для краун-эфиров, где в наиболее простых случаях наблюдается взаимосвязь между экстракцией иона и его радиусом. При экстракции металлов макроциклами, содержащими другие донорные атомы, такой простой связи не существует. В этом случае действует совокупность факторов, из которых решающим может стать любой: в одном случае определяющую роль играет число гетероатомов и их донорные характеристики, в другом — жесткость структуры молекулы макроцикла и т. д. Часто порядок экстрагируемости металлов, относящихся к первому ряду переходных элементов, азотсодержащими макроциклами подчиняется правилу Ирвинга — Вильямса.

Рассмотрим некоторые закономерности экстракции катионов металлов азоткислородсодержащими макроциклами на примере хорошо изученной серии аналогов дибензо-18-краун-6:



(X, Y = CH₂, CH₂; O, CH₂; O, O; NTs, CH₂; CH₂, NTs;
NTs, NTs; NTs, O; NH, CH₂; CH₂, NH; NH, NH; O, NH;
Ts = n-CH₃-C₆H₄-SO₂-)

Изучено 14 соединений в отношении 30 металлов. Количественно или частично экстрагируются только Pd, Os (IV), Pt (IV), Au (III)

и Hg (II). Для экстракции Co, Ni, Cu (II), Ag и Tl (I) необходимы крупные противоионы, например дипикриламидат (ДПА). Остальные изученные металлы не экстрагируются (pH 1–10, $1 \cdot 10^{-3}$ M макроцикла в CH₃Cl): Na, Ca, Sc, Ti (IV), Cr (III), Mn (II), Fe (III), Zn, Ga, Se (IV), Zr (IV), Nb (V), Ru (III), Cd, Sn (II), Sb (III), Te (IV), Ba, Ce (III), Ir (IV).

Результаты исследования экстракции металлов всеми макроциклами в одних и тех же условиях могут быть резюмированы следующим образом:

1. Для экстракции металлов ДПА существуют определенные последовательности заместителей (X и Y) по степени извлечения иона металла. Они инварианты относительно второго заместителя.

2. Вид этих последовательностей различен для разных металлов. Для Cu (II), Co (II), Ni, Hg (II) и Ag наблюдается ряд: NH>NTs>O>CH₂, т. е. чем большими электронодонорными свойствами обладают гетероатомы, тем выше экстракция, что характерно для переходных металлов и металлов подгруппы цинка и в случае применения иных органических реагентов. Для таллия наблюдается иной порядок: O, NH>NTs>CH₂. Наиболее эффективным реагентом для этого элемента является O,O-макроцикл.

3. Извлечение, как правило, уменьшается при уменьшении числа донорных атомов: 6>5>>4; другой заместитель при этом фиксирован.

4. Взаимное расположение X и Y в случае Co, Ni, Ag и Tl(I) не очень существенно. Большую роль играет природа этих заместителей. Факт сильной зависимости экстракции от природы групп X и Y косвенно свидетельствует об их участии в комплексообразовании. В случае экстракции анионов Os (IV) и Pt (IV), а также бромтимолового синего последовательности заместителей менее определенные, однако выделяются реагенты с NH-группой: NH>O, NTs, CH₂. Иногда же имеет значение и общее число гетероатомов.

Наилучшими растворителями для экстракции являются хлороформ, 1,2-дихлорэтан и толуол. Крупные гидрофобные анионы не во всех случаях улучшают экстракцию. Например, это характерно для Pd (II) или Hg (II) при достаточно больших концентрациях реагента.

Селективность извлечения того или иного металла этим макроциклом определяется химизмом реакции:

1) более селективно извлечение металлов, не требующих специально вводимых противоионов, т. е. экстрагирующихся в виде анионных комплексов, координационно сольватированных или внутрикомплексных соединений таких металлов, как Hg, Pd, Os (IV), Au (III) и Pt (IV);

2) другие металлы извлекаются только в виде комплексов с противоионами, например, Ag, Cu, Tl (I), Ni и Co с ДПА. Селективность во втором случае ниже, поскольку металлы первой группы в этих условиях также частично извлекаются.

Экстракция криптандами

Для экстракции катионов металлами весьма перспективными оказались криптанды. По сравнению с краун-эфирами бициклические соединения — криптанды — проявляют большую селективность комплексообразования с ионами металлов в водных и органических растворах. Образование ими трехмерных комплексов включения сопровождается криптатным (макробициклическим) эффектом, значительно превышающим макроциклический эффект, и комплексы криптандов с солями металлов более устойчивы, чем аналогичные комплексы с краун-эфирами. На основании этого можно сделать заключение о возможности применения криптандов в качестве селективных экстрагентов для разделения близких по химическим свойствам элементов, отличающихся только ионным радиусом.

Характерной особенностью структуры криптандов является наличие мостикового азота, что определяет способность этих соединений экстрагировать соли металлов только из нейтральных и щелочных растворов. В кислых растворах происходит протонирование азота криптандов с образованием бисаммониевых солей, что резко снижает криптатный эффект и способствует переходу криптанда из органической в водную фазу.

Описана экстракция калия, натрия и цезия криптандами различной структуры в присутствии органических анионов из растворов сложного солевого состава. Интересно отметить, что криптанд [2.2.2] экстрагирует натрий лучше, чем калий, хотя константа устойчивости комплексов калия с [2.2.2] в воде и метаноле значительно

выше, чем для натрия. Аналогичное явление наблюдали Ж.-М. Лен с сотрудниками при изучении экстракции пикратов натрия, калия и цезия криптандами [2.2.2], [3.2.2], [3.3.3] [2.2.2X] ($X = (CH_2)_8$) в хлороформе: с [2.2.2] натрий экстрагируется только в 2 раза лучше натрия. Цезий с [3.3.3] экстрагируется примерно так же, как калий. Таким образом, при экстракции щелочных металлов криптандами порядок экстракции, соответствующий порядку устойчивости комплексов, нарушается. Это можно объяснить тем, что в растворителях с низкой диэлектрической постоянной комплексный ион существует в виде ионной пары LM^+A^- и константа экстракции будет зависеть от константы диссоциации этой ионной пары.

Экстракционные свойства криптанда [2.2.2] исследованы по отношению к широкому кругу катионов металлов: переходным, щелочным и щелочноземельным. Хорошо экстрагируется только свинец, что закономерно вытекает из большого значения константы устойчивости его комплекса. Частично экстрагируются кальций и стронций, причем кальций лучше стронция, хотя константа устойчивости комплекса стронция выше. Не экстрагируются ионы бария, марганца (II), железа (III), кобальта (II), никеля (II), меди (II), цинка, кадмия, ртути, свинца (II), алюминия, серебра (I), хрома (III) и висмута (III).

В заключение необходимо отметить, что селективное извлечение элементов с использованием макроциклических соединений нашло широкое и разнообразное применение в аналитической химии, радиохимии и гидрометаллургии. Экстракцию используют для разделения и концентрирования определяемых элементов, выделения микроэлементов из некоторых технологических продуктов и микропримесей из веществ высокой чистоты. Здесь применение макроциклов целесообразно, если метод последующего определения не слишком селективен, а в процессе анализа необходимо контролировать содержание одного-двух элементов. Среди методов определения, комбинируемых с избирательным экстракционным выделением элементов, наибольшее распространение получили спектрофотометрия и флуориметрия. Особенности применения макроциклических соединений в этих методах анализа будут рассмотрены ниже в соответствующих разделах пособия.

3.1.2. Сорбция

Одним из достижений последних десятилетий является использование макроциклических соединений для сорбционного извлечения элементов и разделения их смесей. Аналитические характеристики макроциклов улучшаются в данном случае за счет их многократного использования и потенциального повышения селективности. Макроциклические соединения должны быть в той или иной степени закреплены, что делает их конформационно более жесткими. Интенсивное использование макроциклов в данном направлении началось с конца 70-х гг. XX в.

Использование сорбентов, содержащих макроциклические соединения и их открытоцепные аналоги, для разделения и концентрирования в ряде случаев является более предпочтительным по сравнению с экстракцией по ряду причин. Во-первых, их легче обрабатывать и регенерировать для повторного использования. Во-вторых, краун-содержащие сорбенты дешевле и менее токсичны, по сравнению с мономерными аналогами. В-третьих, эффективность экстракционного извлечения аналита мономерными макроциклическими соединениями в ряде случаев снижается вследствие частичной их растворимости в воде. Эту проблему отчасти позволяет решить закрепление краун-соединений на подходящей матрице.

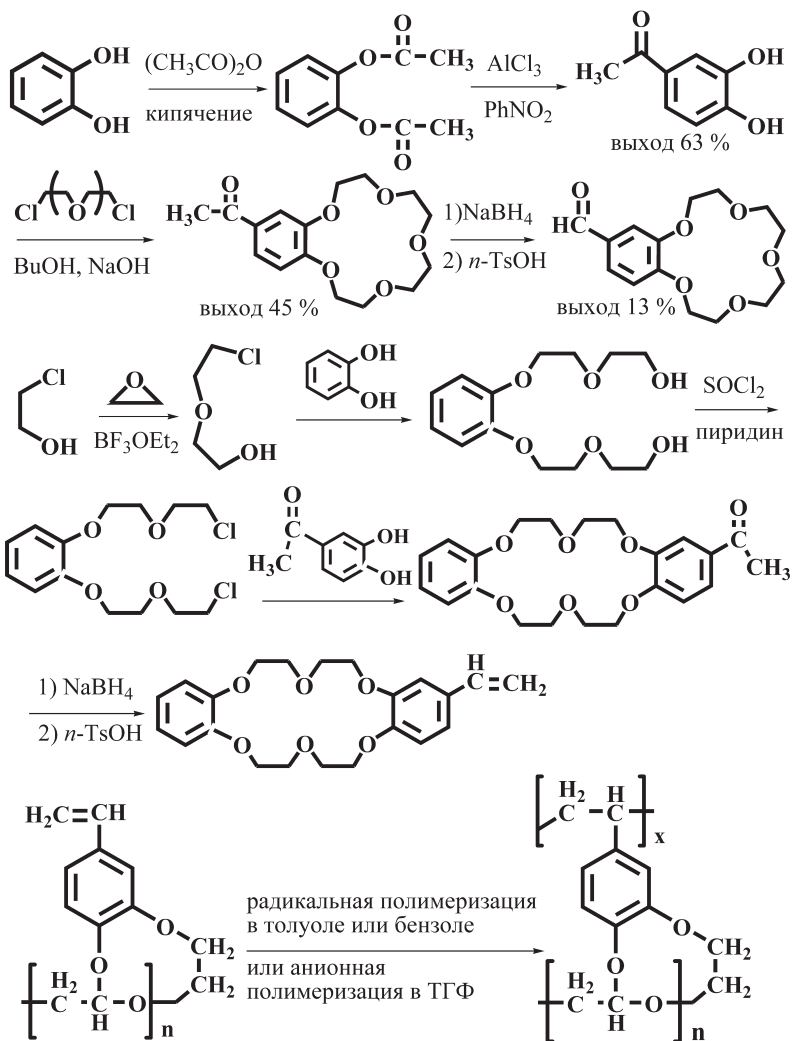
Существуют два основных способа синтеза краун-содержащих сорбентов: получение полимерных краун-соединений (полимеры, имеющие краун-звенья) и прививка «хозяев» к твердой поверхности.

Основными методами получения краун-полимеров являются:

1. Винильная полимеризация: получение винильных производных краун-соединений методом радикальной или ионной полимеризации.

2. Использование реакций краун-соединений с функциональными группами, в частности, реакций присоединения, поликонденсации, полиприсоединения краун-соединений с двумя или более функциональными группами.

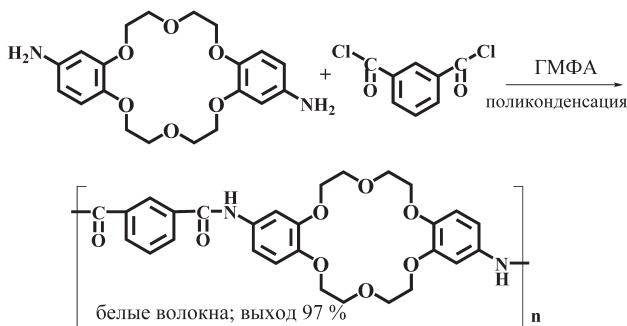
В качестве примера получения краун-содержащих полимеров по способу винильной полимеризации можно привести следующий синтез:



Согласно этому способу сначала были получены производные бензо-15-краун-5, дибензо-15-краун-6. Соответствующие полимеры могут быть получены путем полимеризации винильных мономеров и сополимеризации их со стиролом. В качестве инициатора радикальной полимеризации использовался дианион тетрамера

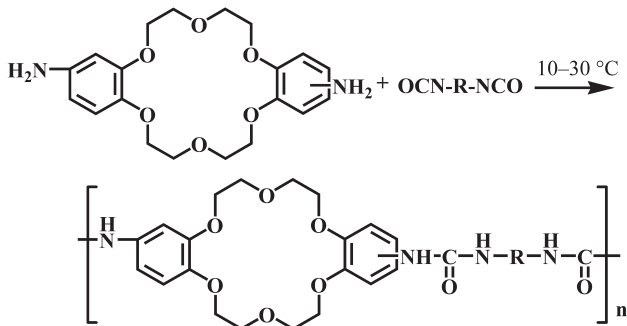
α -метилстирола (натриевая соль). Приведенная выше схема иллюстрирует радикальную и анионную гомополимеризацию. Полученный в соответствии с описанным способом поливинилкраун-эфир хорошо растворяется в органических растворителях.

Ниже приведены примеры, иллюстрирующие получение полимерных краун-соединений поликонденсацией и полиприсоединением соответственно:



Соединение 4,4'-диаминодibenзо-18-краун-6 получено путем нитрования дibenзо-18-краун-6 и последующего восстановления. Поликонденсация проводится с эквимольным количеством изофталойлхлорида или терефталойлхлорида в среде гексаметилфосфотриамида (ГМФА) или диметилацетамида (ДМАА).

Тиомочевина с краун-фрагментами в полимерной цепи может быть получена путем полиприсоединения диизоцианата (например, диизоцианата дифенилметана, диизоцианата толуола) с диаминобензокраун-эфиром по схеме:



В случае синтеза полимерных краун-соединений требуется много стадий для синтеза мономеров, которые представляют собой производные краун-соединений с функциональными группами-заместителями. Выход мономеров во многих случаях бывает низким. Сравнительно просто и с достаточно высоким выходом из всех мономеров могут быть получены диаминокраун-эфиры. Относительно недороги полимерные краун-соединения, получаемые путем присоединительной конденсации. Однако все краун-содержащие полимеры имеют следующий недостаток: количество краун-групп, которые могут взаимодействовать с аналитом, невелико, так как в сорбции участвуют только поверхностные функциональные группы.

Иммобилизация макроциклических соединений на поверхности твердого носителя может быть осуществлена с использованием следующих методов:

1. За счет образования химической связи при реакции между функциональными группами краун-соединения и функциональными группами органического (полимерного) или неорганического твердого носителя.

2. Пропитка твердого пористого носителя краун-соединением. Данный метод чрезвычайно прост, однако его недостатком является отсутствие химической связи между краун-соединением и твердым носителем. Вследствие этого макроциклические соединения могут вымываться с поверхности носителя. Несмотря на этот недостаток, пористые носители, пропитанные малорастворимыми соединениями, могут использоваться при разделении ионов.

3. Покрытие поверхности неорганического твердого носителя полимерным краун-соединением.

Поведение макроциклических соединений в отношении ионов металлов в сорбционных процессах в целом хорошо описывается теорией «жестких» и «мягких» кислот и оснований. Закрепленные краун-эфиры проявляют сродство в основном к щелочным и щелочноземельным элементам. Введение других донорных атомов (азота и серы) в молекулы макроциклических соединений приводит к расширению круга сорбируемых металлов. Такие материалы преимущественно взаимодействуют с переходными металлами.

Закрепленные макроциклы проявляют, как правило, ту же селективность, что и свободные реагенты. Однако эффективность их использования повышается за счет взаимодействия катионов с донорными атомами соседних групп. Полимерная матрица существенно влияет на комплексообразующую способность макроциклических соединений. В частности, варьируя матрицу, можно «настраивать» сорбент на работу в различных растворителях. Это открывает дополнительные возможности для создания новых сорбентов и эффективного их использования для решения задач аналитической химии. Поперечно сшитые полимеры используют в качестве сорбентов в статических условиях. Для использования их в качестве неподвижных фаз в хроматографии необходимо нанесение на силикагель. Полимеры с макроциклами в боковых цепях широко используются в высокоэффективной жидкостной хроматографии в качестве неподвижных фаз. Однако при таком способе иммобилизации к взаимодействиям способны только макроциклы, находящиеся на поверхности.

Основным преимуществом краун-соединений, иммобилизованных на поверхности твердого носителя, является более высокая, по сравнению с полимерными краун-эфирами, доступность функциональных групп для комплексообразования. Синтез ковалентно модифицированных сорбентов также достаточно сложен, поскольку требует несколько стадий для получения краун-соединений, способных к прививке. Однако такие материалы могут использоваться многократно, в течение длительного времени. Тем не менее такая иммобилизация не приводит к повышению селективности макроциклических соединений.

Нековалентное закрепление макроциклических соединений на поверхности носителя иногда сопровождается и частичным образованием химической связи. Однако в подавляющем большинстве случаев молекулы макроциклов связаны с поверхностью физическими силами, точная природа которых малоизвестна. Распространен и такой метод получения сорбентов, как простая пропитка какого-либо носителя растворами макроциклических соединений.

Краун-эфиры и макроциклические соединения с другими донорными атомами сильно удерживаются на силикагеле. Такие

сорбенты удобны для различных хроматографических разделений. При таком способе иммобилизации существенно повышается конформационная жесткость макроциклов, что приводит к улучшению селективности, которая в первую очередь определяется набором донорных атомов макроцикла.

По сравнению с обычными ионитами и хелатообразующими сорбентами, комплексообразование полимерных и иммобилизованных макроциклов с ионами металлов обладает рядом особенностей:

1. Устойчивость комплексов зависит от природы катиона, соответствующего аниона, числа и природы донорных атомов функциональных групп сорбента. Связыванию катионов предшествует полное или значительное разрушение их сольватных оболочек. Как следствие, оно наиболее полно в слабо сольватирующих растворителях, к примеру, в метаноле.

2. Для сохранения электронейтральности одновременно с катионом связывается (или обменивается) анион. Отсутствие анионов во внешней сфере способствует усилению взаимодействия краун-эфиров с катионом в полимере, особенно при использовании растворителей с низкой сольватирующей способностью.

Описанные соединения (краун-содержащие полимеры и иммобилизованные краун-эфиры) с успехом используются для разделения катионов, анионов и органических соединений. Отдельного внимания заслуживает их использование для концентрирования радионуклидов².

Важным аспектом является применение краун-содержащих сорбентов в хроматографии и капиллярном электрофорезе. Этот вопрос будет рассмотрен ниже наряду с некоторыми другими возможностями применения макроциклических соединений в данных методах анализа.

3.1.3. Хроматографические методы анализа

В хроматографических методах анализа макроциклические соединения могут использоваться как в составе неподвижных, так

² Нестеров С. В. Краун-эфиры в радиохимии: Достижения и перспективы // Успехи химии. 2000. Т. 69, № 9.

и подвижных фаз. Также описаны примеры разделения «готовых» комплексов металлов с макроциклическими соединениями.

Газовая хроматография

В методе газовой хроматографии макроциклические соединения используются в составе неподвижных фаз. Возможны различные способы их приготовления: пропитка носителя раствором макроциклического соединения, его ковалентное закрепление или покрытие носителя пленкой полимерного макроциклического агента.

Напомним, что в газовой хроматографии применяют разделительные колонки двух типов: насадочные и капиллярные.

В колонках первого типа краун-эфирами модифицированы такие носители, как диатомитовые земли, графитированная термическая сажа. Для приготовления насадочных колонок в большинстве случаев используется физическое импрегнирование, которое может осуществляться осаждением, соосаждением, сорбцией, внедрением в структурированные носители и т. д. В качестве недостатков неподвижных фаз с нековалентно закрепленными макроциклическими соединениями можно отметить их относительно низкую эффективность, способность к разложению или испарению при использовании высоких температур.

Для приготовления капиллярных колонок используются химически закрепленные макроциклические соединения. Применяются два метода получения таких неподвижных фаз:

1) покрытие поверхности твердого носителя полимерными краун-соединениями;

2) образование химической связи в реакции между функциональными группами макроциклического соединения и полимера.

Наилучшими неподвижными фазами в газовой хроматографии являются полисилоксановые полимеры с закрепленными на их поверхности макроциклическими соединениями вследствие их высокой термической устойчивости и повышенной селективности.

Неподвижные фазы, содержащие краун-соединения, используются для газохроматографического определения широкого круга органических соединений (ароматических веществ, фенолов, эфиров, азотсодержащих органических соединений и т. д.). Как правило,

при этом достигаются повышенная селективность и эффективность разделения по сравнению с традиционно используемыми.

Высокоэффективная жидкостная хроматография

В отличие от газовой хроматографии в жидкостной хроматографии макроциклические соединения могут использоваться как в составе неподвижной, так и подвижной фазы.

Введение макроциклических соединений в состав неподвижной фазы. В жидкостной хроматографии также используются различные способы закрепления макроциклических соединений на поверхности твердого носителя: физическая адсорбция на твердую подложку или их химическая прививка (нековалентно и ковалентно закрепленные макроциклические соединения соответственно). Сорбенты с химически закрепленными макроциклическими соединениями могут быть использованы многократно: они устойчивы по отношению к различным элюентам. Комплексообразующие свойства таких материалов хорошо коррелируют с соответствующими характеристиками индивидуальных макроциклических соединений. Основными недостатками таких неподвижных фаз являются длительность и многостадийность их синтеза.

При анализе неорганических соединений используется метод «динамического покрытия» и химическая иммобилизация. Суть динамического покрытия колонок состоит в пропускании раствора специально гидрофобизованного макроцикла через колонку с силикагелем.

Можно выделить следующие основные особенности получаемых неподвижных фаз:

1. Такие неподвижные фазы позволяют осуществлять разделение анионов и катионов в широком интервале кислотности в различных элюирующих системах (в том числе в воде) без введения специальных ионизирующих добавок. По этой причине исчезает необходимость использования предколонок и не возникают осложнения при детектировании по электропроводности.

2. Селективность ионообменников, содержащих макроциклические соединения, коррелирует со способностью индивидуального макроцикла образовывать комплекс включения с ионами металлов.

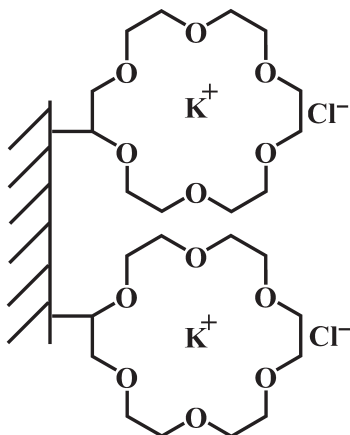
Для выбора нужного сорбента используют следующее правило: предпочтительнее связывается тот катион, для которого наилучшим образом соблюдается соотношение:

$$\frac{\text{Диаметр катиона}}{\text{Диаметр полиэфирного цикла}} = 0,80.$$

3. Катионная селективность при использовании краун-соединений резко изменяется при замене одного макроцикла на другой. Это совсем не характерно для обычных ионообменников.

4. Способность к удерживанию катионов определяется устойчивостью образующегося комплекса и скоростью лигандного обмена.

5. Использование одновременно нескольких макроциклических соединений позволяет варьировать селективность разделения различных катионов за относительно небольшое время. При этом создаются благоприятные условия и для разделения анионов по принципу ион-парной хроматографии:

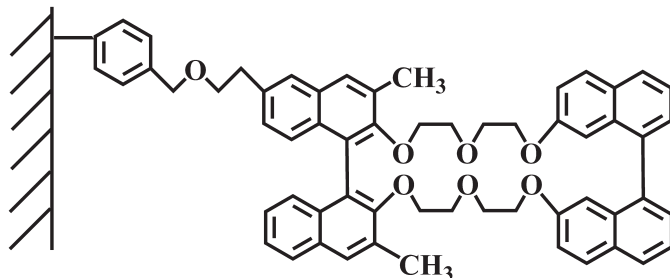


Принципиальным достоинством получения динамически модифицированных неподвижных фаз является легкость замены одного макроциклического соединения на другое.

Неподвижные фазы, содержащие макроциклические соединения, с успехом используются и для разделения сложных смесей органических соединений. В этом отношении хорошо зарекомендовали

себя фазы на основе силикагеля, химически модифицированного краун-эфирами. Они устойчивы при длительной эксплуатации, а также отличаются высокой эффективностью. Основными их недостатками являются трудоемкость и длительность синтеза.

Особого внимания в качестве компонентов хроматографических фаз заслуживают оптически активные краун-соединения. Еще в 1975 г. обнаружено, что хиральные макроциклы, ковалентно связанные с полимерной матрицей



можно использовать для полного разделения энантимеров солей аминокислот и их сложных эфиров.

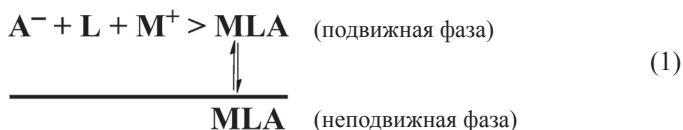
Успешное применение в качестве компонентов неподвижных фаз нашли циклодекстрины. Для таких неподвижных фаз преобладающим вкладом в хроматографическое удерживание является образование комплексов включения. При этом образование комплекса «гость — хозяин» сопровождается включением одной молекулы гостя в полость циклодекстрина. Эффективность и селективность разделения в данном случае определяются соответствием размеров молекулы «гостя» и полости «хозяина», а также прочностью связывания сорбатов с внутренней поверхностью полости циклодекстрина. Для иммобилизации циклодекстринов на поверхности используются как прямые, так и обращенные фазы, однако в большинстве случаев применяются силикагели. Наиболее распространенными модификаторами являются β-циклодекстрин и его производные (аминированные, нафтилированные, ацилированные, ацетилированные, гидроксипропилированные и т. д.). Хроматографирование проводят в водно-органических элюентах, содержащих метанол, этанол, ацетонитрил. В ряде случаев используют водные буферные

растворы. Варьирование селективности возможно при использовании смеси растворителей.

Применение циклодекстринов для модификации неподвижных фаз в высокоэффективной жидкостной хроматографии позволяет повысить селективность и эффективность разделения компонентов анализируемых систем, по сравнению с водно-органическими элюентами. Селективная сорбция в полость циклодекстрина существенно расширяет круг анализируемых методом жидкостной хроматографии органических соединений с разной гидрофобностью и размерами молекул: от малых молекул неполярных углеводородов и гетероциклов до значительно больших по размеру их производных, включая высокополярные и ионные соединения.

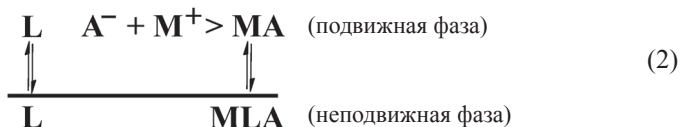
Введение макроциклических соединений в состав подвижной фазы. Одним из направлений использования макроциклических соединений в жидкостной хроматографии является их введение в подвижную фазу. В качестве неподвижной фазы при этом используют силикагели, реже — ионообменные смолы.

Разделение неорганических соединений с использованием краун-эфиров, введенных в состав подвижной фазы, предполагает наличие конкурирующих равновесных процессов, изображенных на схеме 1:



где A^- — противоион, M^+ — ион металла, L — молекула краун-эфира, MLA — липофильная ионная пара, удерживаемая неподвижной фазой.

Схема 1 может быть осложнена комплексообразованием между сорбированным макроциклом и анализируемыми веществами. Соответствующие равновесные процессы изображены на схеме 2:



Успех использования краун-эфиров в подвижной фазе в существенной степени зависит от их удерживания неподвижной фазой. Удерживание краун-эфиров на неподвижных фазах на основе силикагеля отличается от их удерживания на чисто гидрофобных носителях — поперечно-сшитых полистиролах. Для объяснения этого различия предложена модель двойственного связывания, учитывающая наряду с гидрофобными взаимодействиями еще и гидрофильные. Вклад последних определяется количеством силанольных групп на поверхности сорбента. Как правило, чем их больше, тем лучше удерживаются краун-эфиры. Маскирование же силанольных групп поверхности за счет увеличения содержания воды в элюенте или добавления к нему аминов ухудшает удерживание краун-эфиров.

К взаимодействию с силанольными группами поверхности сорбентов на основе силикагеля способны и комплексы краун-эфиров с ионами металлов. К примеру, ионный ассоциат $\text{Na18K6}^+\text{CH}_3\text{COO}^-$, содержащийся в подвижной фазе, модифицирует поверхность CN^- и NH_2 -силикагелей и делает возможным разделение на них органических кислот.

Введение краун-эфиров в подвижную фазу полезно при хроматографическом разделении органических соединений. В данном случае маскирование силанольных групп поверхности служит средством регулирования хроматографического поведения разделяемых веществ.

В большинстве случаев макроциклические соединения, введенные в состав подвижной фазы, используются для разделения неорганических соединений. Применительно к анализу органических веществ краун-соединения могут использоваться для оптимизации селективности разделения их сложных смесей. Отдельно необходимо отметить, что использование краун-соединений как компонентов подвижных фаз имеет ограничения, обусловленные низкой растворимостью некоторых их производных.

Широкое применение в качестве компонентов подвижных фаз в высокоэффективной жидкостной хроматографии нашли циклодекстрины и их производные, которые могут использоваться для разделения широкого круга органических соединений: бензола, изомеров анилина, фенолов, алифатических спиртов, аминокислот,

лекарственных препаратов, полициклических ароматических углеводов, нуклеозидов, нуклеотидов и т. д. Наиболее часто в составе подвижных фаз используются β - и γ -циклодекстрины, реже — α -циклодекстрины. В качестве неподвижных фаз используются гидрофобные сорбенты, из гидрофильных можно отметить силикагели и цеолиты.

Можно выделить следующие закономерности поведения анализов в подвижных фазах, содержащих циклодекстрины:

- уменьшение фактора удерживания с ростом концентрации циклодекстрина вне зависимости от его природы;
- увеличение времени удерживания с возрастанием содержания электролитов и органических растворителей в подвижной фазе;
- зависимость селективности разделения от природы циклодекстрина, размеров и структуры сорбируемых веществ.

Важным с аналитической точки зрения является то, что независимо от своей природы циклодекстрины в составе подвижной фазы повышают эффективность и селективность разделения сорбатов. Это связано с разной прочностью образующихся комплексов включения, что приводит к разной степени связывания компонентов разделяемой смеси с полостью циклодекстрина. Такое избирательное включение обусловлено участием во взаимодействии сорбат — циклодекстрин комплекса взаимодействий (гидрофобных, донорно-акцепторных, поляризационных), которые можно дополнительно регулировать добавками электролитов и органических растворителей.

Использование макроциклических соединений для разделения энантиомеров

Важным аспектом применения макроциклических соединений в хроматографическом анализе является определение изомерного состава соединений. Необходимость разделения стереоизомеров (в частности, энантиомеров) в существенной степени связана с их различным биологическим действием.

Разделение энантиомеров можно осуществлять только с помощью систем, содержащих селектор, которой служит для распознавания пространственной структуры двух идентичных по химическим и физическим свойствам изомеров.

Из большого числа известных макроциклических хиральных селекторов наиболее широкое применение в хроматографии (а также капиллярном электрофорезе) получили циклодекстрины. Их модифицирование дает возможность получать селекторы с новыми свойствами. Так, гидроксильные группы каждого звена циклодекстринов могут подвергаться алкилированию, ацилированию, образованию уретанов и т. д. как по обоим торцам усеченного конуса, так и по каждому из них в отдельности. Также широкому применению циклодекстринов в жидкостной хроматографии способствовало получение на их основе устойчивых хиральных сорбентов путем химического модифицирования силикагелей.

Тонкослойная хроматография

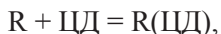
Разделение веществ методом тонкослойной хроматографии (ТСХ) отличается простотой и экспрессностью. Метод тонкослойной хроматографии удобно использовать для оценки применимости соединений в качестве неподвижных фаз, быстрого выбора условий разделения и препаративного выделения анализируемых соединений. Так же, как и в случае высокоэффективной жидкостной хроматографии, в случае ТСХ макроциклические соединения могут использоваться в составе подвижной или неподвижной фазы. В последнем случае для разделения неорганических и органических соединений могут применяться полимерные краун-соединения. С этой целью листы из полиэтилентерефталата покрывают суспензией мелкоизмельченных полимеров в поливиниловом спирте. Полученный слой полимера не обладает абразивными свойствами и не ломается. В качестве элюентов в данном случае можно применять многие органические растворители (за исключением хлороформа, метиленхлорида и диоксана).

Отдельного внимания заслуживает применение циклодекстринов в тонкослойной хроматографии. В данном варианте хроматографии циклодекстрины используются, как правило, только для модификации подвижных фаз. Высокую эффективность циклодекстрины продемонстрировали применительно к разделению широкого круга органических соединений: витаминов, аминокислот, аминокиспиртов, лекарственных препаратов, пестицидов, красителей,

полициклических ароматических углеводородов, производных фенола, анилина, бензойной кислоты. В составе подвижной фазы используют α - и β -циклодекстрины, реже — γ -циклодекстрины. Эффективно также применение различных производных циклодекстринов, обладающих большей растворимостью по сравнению с исходными циклодекстринами. В качестве неподвижной фазы используют целлюлозу, синтетические полимеры, силикагель.

Известны следующие закономерности поведения аналитов в подвижных фазах, модифицированных циклодекстринами:

— линейная зависимость подвижности сорбатов от концентрации циклодекстрина в подвижной фазе. Этот факт может быть объяснен с позиции закона действующих масс смещением вправо равновесного процесса:



где $R(ЦД)$ — сорбированный комплекс. В результате комплексообразования с циклодекстрином связь сорбата с поверхностью неподвижной фазы уменьшается и его подвижность увеличивается;

— зависимость величины R_f от гидрофобности, размеров сорбата, присутствия электролита и органического растворителя, размеров полости циклодекстрина и молекулы сорбата, а также его геометрического строения;

— влияние природы неподвижной фазы на селективность и эффективность разделения. Однозначных рекомендаций о критериях выбора той или иной неподвижной фазы в циклодекстриновой тонкослойной хроматографии нет. В большинстве случаев предпочтение отдается обращенным и слабополярным сорбентам, удерживание циклодекстринов которыми является незначительным. Это позволяет сохранять концентрацию циклодекстрина в подвижной фазе постоянной и тем самым обеспечивает воспроизводимость хроматографических определений.

Капиллярный электрофорез

Макроциклические соединения нашли широкое применение и в различных капиллярных электромиграционных методах разделения. Напомним, что одной из наиболее распространенных

разновидностей этих методов является метод капиллярного зонного электрофореза. Принцип разделения аналитов в данном методе основан на различных подвижностях заряженных частиц.

Макроциклические соединения в капиллярном электрофорезе используются для селективного разделения аналитов с близкими электрофоретическими подвижностями. В этом случае в рабочий электролит в качестве комплексообразующей добавки вводятся циклодекстрины, краун-эфиры, криптанды, каликсарены, макроциклические антибиотики и др. При взаимодействии их с аналитами различной природы (анионной, катионной и нейтральной) происходит включение фрагментов субстратов в полость макроцикла. Движущей силой комплексообразования являются ион-ионные, ион-дипольные, гидрофобные взаимодействия и водородные связи, соответствие размеров полости макроцикла и субстрата, конформация макроцикла и возможность ее изменения при комплексообразовании, а также природа и концентрация используемого макроцикла.

Важным аспектом использования макроциклических соединений в капиллярном электрофорезе является определение биологически активных веществ, в том числе нейромедиаторов (нейротрансмиттеров). Наличие в молекулах нейротрансмиттеров аминокрупп, протонирующихся в кислой среде, обеспечивает дополнительный резерв в селективности разделения при добавке в рабочий электролит различных 18-членных краун-соединений (18-краун-6, бензо-18-краун-6 и 4,13-диаза-18-краун-6). Размер полости этих макроциклов фактически совпадает с размером иона аммония и, соответственно, протонированной первичной аминокруппы. Таким образом, влияние макроцикла краун-соединения заметно сказывается лишь на электрофоретических характеристиках аналитов с первичной аминокруппой (например, дофамина, норадреналина, серотонина).

Для разделения различных неорганических и органических соединений в капиллярном электрофорезе активно используются циклодекстрины и их производные. Особенность структуры циклодекстринов и гидрофобный характер внутренней полости позволяют образовывать со многими соединениями комплексы включения вследствие проникновения объемных гидрофобных фрагментов аналитов в полость макроциклического соединения и взаимодействия

вторичных гидроксильных групп макроцикла с полярными группами молекулы «гостя».

Использование макроциклических соединений в капиллярном электрофорезе позволяет разделять сложные по составу смеси неорганических и органических соединений, что без введения дополнительного комплексообразователя не всегда представляется возможным.

Некоторые макроциклические реагенты могут выступать также и в качестве хиральных селекторов в капиллярном электрофорезе. Этому вопросу в настоящее время посвящается большое количество работ.

Поскольку энантиомеры обладают одинаковыми физико-химическими свойствами, для их успешного разделения методом капиллярного электрофореза необходимо селективно изменять их эффективные, т. е. собственные, электрофоретические подвижности. Это достигается при формировании стереоселективных комплексов за счет гидрофобных, π - π -, дипольных, ван-дер-ваальсовых взаимодействий и водородных связей. В капиллярном электрофорезе для разделения энантиомеров хиральный селектор добавляют в фоновый электролит или химически прививают к стенке капилляра или к неподвижной фазе. При использовании в качестве хиральных селекторов циклодекстринов разделяемые вещества полностью или частично включаются в их полость, образуя комплексы включения, стабилизированные вторичными связями между полярными группами хирального селектора и разделяемых веществ.

Электрохроматография

Данный метод анализа является комбинированным методом разделения и сочетает в себе принципы хроматографических и электрофоретических методов разделения. Соответственно фактором, влияющим на скорость движения зон разделяемых веществ в электрохроматографическом процессе, помимо составов подвижной и неподвижной фаз, является электрофоретическая подвижность электрозаряженных частиц. На скорость движения подвижной фазы, а вместе с ней и находящихся в системе компонентов, влияют величина и направление электроосмотического потока.

Основными областями применения электрохроматографии является определение олигонуклеотидов, аминокислот и их производных, пептидов, белков, ароматических углеводов, нитросоединений, фенолов, ароматических аминов и т. д. в различных областях биохимии, медицины и фармацевтических производств. Одна из важнейших задач электрохроматографии — разделение энантиомеров (в том числе фармацевтических препаратов). Многие успехи, достигнутые на настоящий момент в этой области, связаны с применением макроциклических соединений.

В хиральной капиллярной электрохроматографии используются принципы молекулярного распознавания энантиомеров хиральной неподвижной фазой (ХНФ) и электрическое поле как движущая сила переноса энантиомеров. Основное преимущество капиллярной электрохроматографии, по сравнению с высокоэффективной жидкостной хроматографией, — большая эффективность колонок, являющаяся результатом плоского «поршневидного» профиля потока подвижной фазы.

Хиральное разделение всегда основывается на энантиоселективных молекулярных взаимодействиях между веществом и ХНФ или псевдо-неподвижной фазой (хиральные макроциклические добавки), в то время как электрофоретическая миграция вносит вклад только в общий перенос веществ, поскольку энантиомеры обладают одинаковыми электрофоретическими подвижностями. Для непосредственного разделения энантиомеров в капиллярной электрохроматографии используются два различных подхода: хиральный макроциклический селектор может быть добавлен в подвижную фазу либо иммобилизован на твердом носителе или на стенке капилляра (ХНФ).

При использовании хиральных добавок в подвижной фазе для разделения энантиомеров обычно используют коммерчески доступные обращенно-фазовые ахиральные колонки. Механизм разделения в данном случае достаточно сложен, поскольку включает электрофоретическую и хроматографическую составляющие. Энантиоселективность достигается за счет различия в константах образования комплексов энантиомер — хиральный селектор, различия в эффективных подвижностях свободного и связанного энантиомеров,

разделения диастереомерных комплексов на неподвижной фазе. Во многих случаях в качестве добавок в подвижную фазу используют циклодекстрины и их производные. Вариант электрохроматографии с использованием хирального макроциклического селектора в составе подвижной фазы не имеет преимуществ по сравнению с энантиоселективным капиллярным электрофорезом.

Для разделения энантиомеров методом капиллярной электрохроматографии наиболее перспективно использование хиральной неподвижной фазы. На настоящий момент существуют три различных подхода к капиллярным колонкам на основе ХНФ:

1. Открытые капиллярные колонки (*open tubular columns*), стенки которых химически или физически модифицированы хиральным селектором. Для разделения энантиомеров требуются капиллярные колонки с внутренним диаметром порядка 50 мкм, который является оптимальным одновременно для высокой эффективности колонок и для УФ-детектирования. Электроосмотический поток создается остаточными силанольными группами на поверхности силикагеля. Единственный недостаток таких колонок — маленькая площадь поверхности, доступная для модифицирования хиральным селектором. Как следствие, колонки могут быть легко перегружены, что проявляется в ухудшении эффективности.

2. Набивные (*packed*) колонки с ХНФ, в которых используются стандартные хроматографические носители (полимеры или силикагель), химически модифицированные хиральным макроциклическим селектором. Для таких ХНФ используют кварцевые капилляры с внутренним диаметром 75 или 100 мкм. Колонки такого типа аналогичны стандартным хроматографическим колонкам, но позволяют получать большее число теоретических тарелок. Для ХНФ могут быть использованы меньшие по размеру частицы и/или более длинные колонки, поскольку в капиллярной электрохроматографии нет таких ограничений на используемое давление, как в высокоэффективной жидкостной хроматографии. Внешнее давление, приложенное к капилляру, может уменьшать время анализа, но вместе с тем искажать плоский профиль потока, типичный для электромиграционных систем, и давать параболический профиль потока, что приводит к уменьшению эффективности колонки.

3. Специально созданные монолитные ХНФ, приготовленные полимеризацией *in situ* в капилляре. Такие ХНФ имеют хиральные селекторы или хиральные полости, введенные в непрерывную полимерную матрицу. Преимущество этих монолитных ХНФ состоит в том, что для разделения энантиомеров в подвижную фазу не нужно вводить органический модификатор, который может уменьшить энантиоселективность. В качестве примера следует привести положительно и отрицательно заряженные полиакриламидные гели (дающие катодный и анодный электроосмотический поток соответственно), физически или химически модифицированные β -циклодекстрином, приготовленные в капиллярах, которые уже содержали метакрилатные группы.

Количество публикаций по применению макроциклических соединений в электрохроматографии для хиральных разделений велико. Однако работ по определению энантиомеров в реальных образцах относительно мало.

Сравнительная характеристика возможностей использования макроциклических соединений для разделения энантиомеров с применением различных методов анализа

Огромное количество публикаций по использованию макроциклических соединений для разделения энантиомеров показывает важность этих хиральных селекторов в самых разных вариантах хроматографии и капиллярного электрофореза. Каждый метод имеет свои преимущества и ограничения.

Наиболее широкое применение находит высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Преимущества ВЭЖХ обусловлены наличием коммерческих колонок, их высокой селективностью и достаточно хорошей эффективностью, разнообразием и высокой чувствительностью детекторов, хорошей воспроизводимостью результатов, большим количеством литературных данных о разделении энантиомеров различной природы.

Капиллярная газовая хроматография используется реже, что связано с технологическими проблемами производства колонок. Этот метод позволяет разделять энантиомеры с точкой кипения

не выше 260 °С. В отличие от ВЭЖХ метод газовой хроматографии позволяет разделять соединения, не содержащие в своей структуре ароматическое кольцо.

Преимущество капиллярного электрофореза состоит в более высокой эффективности разделения и легкости варьирования природы селектора при добавлении в фоновый электролит различных макроциклических соединений. Выбор хиральных селекторов в капиллярном электрофорезе ограничен их растворимостью в водных растворах, которые используются в качестве фоновых электролитов. В ряде случаев могут использоваться и водно-органические смеси (с ацетонитрилом, метанолом и т. д.). Это основное ограничение при использовании капиллярного электрофореза для разделения оптических изомеров. В какой-то степени данное затруднение компенсируется легкостью и гибкостью варьирования состава фонового электролита: можно менять селектор, его концентрацию, рН электролита, использовать смешанные хиральные селекторы и вводить специфические ахиральные добавки.

Существенным недостатком капиллярного электрофореза является воспроизводимость результатов. Для ее достижения необходимо каждое следующее разделение проводить со свежим раствором фонового электролита и промывать им капилляр между разделениями. Следствием этого является повышенный расход хирального селектора и увеличение времени анализа.

Еще одной проблемой является детектирование энантиомеров. В большинстве случаев используют УФ-детектор. Сорбаты регистрируют в виде диастереомерных комплексов с хиральным селектором. Вследствие поглощения самого селектора, входящего в состав фонового электролита, уменьшается чувствительность определения сорбатов, причем для разных энантиомеров, образующих различные по устойчивости диастереомерные комплексы, она может существенно различаться.

При переходе к капиллярной электрохроматографии техника эксперимента приближается к высокоэффективной жидкостной хроматографии, поэтому можно шире варьировать природу селектора. В результате этого повышается чувствительность определения и воспроизводимость результатов. Заметно выше становится

удерживание сорбатов (возрастает емкость неподвижной фазы), что повышает селективность разделения. При этом эффективность разделения остается сопоставимой с эффективностью в методе капиллярного электрофореза.

3.1.4. Оптические методы анализа

Спектрофотометрия

Данный метод является относительно малоизбирательным методом анализа. По этой причине поиск селективных экстрагентов для предварительного концентрирования аналита становится актуальной задачей. Перспективными в этом отношении являются макроциклические реагенты.

Существует, как минимум, пять вариантов использования макроциклических реагентов в спектрофотометрии:

1. Образование ионных ассоциатов, в состав которых входят катионные комплексы металлов с макроциклами и окрашенные анионы.

Данный вариант использования макроциклов в спектрофотометрии является наиболее распространенным. Аналитическим сигналом в этом случае становится поглощение окрашенного противоиона, перешедшего в органическую фазу. В качестве примера можно привести определение калия в экстракте в виде соединения с 18-краун-6 и анионами бромкрезолового зеленого и пикрата. Предел определения калия по данному методу составляет 5 мкг/мл. Определению не мешает натрий в количестве 500 мкг/мл.

2. Образование ионных ассоциатов, в состав которых входят два металла: один — в катионной, другой — в анионной части.

Катионная часть ассоциата, как правило, представляет собой комплекс макроцикла с щелочным металлом. Определяемый металл используется в виде окрашенного анионного комплекса с органическими и неорганическими лигандами. В качестве примера можно привести определение меди с цинконом и комплексом калия с дибензо-18-краун-6.

3. Сочетание экстракции металлов после их избирательного выделения макроциклическими экстрагентами и спектрофотометрического окончания. По мнению ряда исследователей, этот вариант применения макроциклов наименее перспективен: увеличивается число операций анализа, тем самым удлиняется выделение нужных компонентов и возрастают систематические и случайные погрешности.

4. Использование метода двух реагентов. В данном случае первый реагент (макроцикл) обеспечивает избирательное выделение, а второй — высокочувствительное определение.

Иными словами, на первой стадии для выделения микрокомпонентов используют наиболее селективный реагент, а затем в экстракт вводят реагент для конечного определения (он может быть и неселективный). Применительно к макроциклам использование данного метода позволяет существенно снизить предел обнаружения. К примеру, экстракция ДЦГ18К6 позволяет осуществить селективное отделение свинца: для создания нужной кислотности к экстракту добавляют триэтаноламин, а затем дитизон для образования окрашенного соединения. Экстракционно-фотометрическому определению не мешают 10-кратные количества K, Na, Li, NH_4 , Ca, Mg, Co, Ni, Mn, Fe(III) и Cd; 103-кратные количества Al, Zn, Cu, Bi, Ag (из 0,1 М HCl), Sr; 20-кратные — Hg(II) (в присутствии 0,5 М хлорида), 5-кратные — Tl(I). Нижняя граница определяемых концентраций — 50 мкг/мл.

Примеры некоторых других фотометрических методик определения металлов после экстракции краун-эфирами приведены в табл. 10.

5. Использование комплексов с макроциклами, молекулы которых содержат хромофорные группы.

Краун-эфиры, которые изменяют свой цвет при взаимодействии с ионами металлов, могут с успехом применяться в качестве индикаторов или селективных фотометрических реагентов для их определения. В состав таких соединений дополнительно вводятся хромофорные группы.

Как правило, в скелет краун-эфира вводится хромогенная группа так, чтобы катион металла, находясь в краун-эфирной полости, мог взаимодействовать с одним или несколькими гетероатомами хромофора.

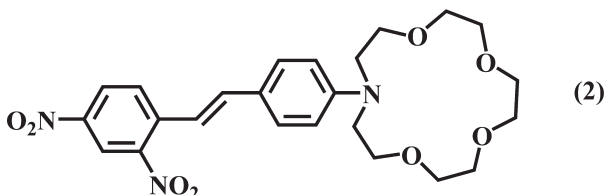
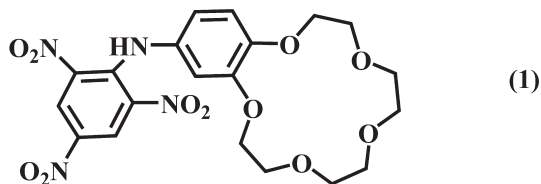
**Экстракционно-спектрофотометрические методы определения металлов
с использованием краун-эфиров**

Определяемый элемент	Краун-эфир	Противоион, растворитель, оптимальные условия	Предел обнаружения или диапазон определяемых концентраций, мкг/мл	Спектральные характеристики $\varepsilon(\lambda_{\text{max}})$, нм	Определению не мешают (кратные количества)
Калий	ДБ18К6	Тролеолин, CHCl_3 , pH > 3	1–20	$\varepsilon_{405} = 2,6 \cdot 10^4$	—
		Бромтимоловый синий, CHCl_3 , pH > 5–9	0,5–5	$\varepsilon_{412} = 1,8 \cdot 10^4$	Li, Na (12), Cs (7)
	18К6	Метаниловый желтый, CHCl_3 , pH 2–5	—	$\varepsilon_{415} = 2,3 \cdot 10^4$	—
Медь		Бромтимоловый синий, CHCl_3 , pH 7	1–20	$\varepsilon_{412} = 1,8 \cdot 10^4$	Li (20), Na (1)
	ДБ18К6	Бромфеноловый синий, CHCl_3 , pH 2–4	1–10	$\varepsilon_{415} = 1,95 \cdot 10^4$	—

Окончание табл. 10

Определяемый элемент	Краун-эфир	Противоион, растворитель, оптимальные условия	Предел обнаружения или диапазон определяемых концентраций, мкг/мл	Спектральные характеристики $\varepsilon(\lambda_{\text{max}})$, нм	Определению не мешают (кратные количества)
Свинец	18К6	Метаниловый желтый, CHCl_3 , pH 2–5	3–30	$\varepsilon_{420} = 4,5 \cdot 10^4$	Cd, Bi(III), переходные металлы (100), Cl^- , NO_3^- (500), Li (104), Na (103), NH_4^+ (5), Ag, Cs (10), Ca (100)
Таллий	ДБ18К6	Бромтимоловый синий, CH_3Cl , pH 5–9	—	$\varepsilon_{412} = 1,8 \cdot 10^4$	—
Ниобий	ДБ18К6	Роданид	—	$\varepsilon_{398} = 3,9 \cdot 10^4$	Th(IV), Zr (IV), U(VI), La(III), Cr(III), Mn(II), Ni(1000), Co (150), Fe(III) (50), Ta(V)(100)

Первые соединения, сконструированные по этому принципу (хромогенные краун-соединения или хромоионофоры), имеют следующее строение:



Они стали первыми синтетическими реагентами для спектрофотометрического определения катионов щелочных металлов. Соединение (1) впервые получено Тагаки, соединение (2) — Фёгтле.

Величина ионохромного эффекта, достигаемого при взаимодействии катиона металла с краун-соединением, в значительной степени определяется строением хромофорного фрагмента.

Е. Н. Ушаков и соавторы³ приводят следующую классификацию краун-соединений с ярко выраженными ионохромными свойствами (по механизму цветовых изменений):

1. Системы на основе донорно-акцепторных хромофоров с сильным электронным сопряжением между донорными и акцепторными фрагментами. К ним относятся хромоионофоры, синтезированные Фёгтле с сотрудниками на основе азобензола, стильбена и красителя фенолового синего.

2. Системы, в которых образование комплекса катион — макроцикл способствует отщеплению протона в хромофорном фрагменте. К ним относятся хромоионофоры Тагаки.

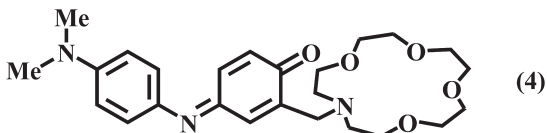
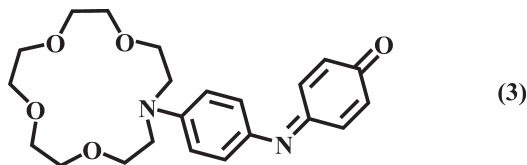
³ Ушаков Е. Н., Алфимов М. В., Громов С. П. Принципы дизайна оптических молекулярных сенсоров и фотоуправляемых рецепторов на основе краун-эфиров // Успехи химии. 2008. Т. 77, № 1.

3. Системы, в которых изменение цвета при комплексообразовании происходит в результате термических реакций изомеризации и перегруппировки.

Рассмотрим подробнее описанные группы краун-соединений.

Донорно-акцепторные хромоионофору. Длинноволновая полоса в электронном спектре поглощения органических донорно-акцепторных хромофоров, характеризующихся сильным электронным сопряжением между донорным и акцепторными фрагментами, как правило, относится к электронному переходу с внутренним переносом заряда. Энергия такого перехода зависит как от электронного строения сопряженных фрагментов хромофора, так и от природы растворителя. В случае краун-соединения с донорно-акцепторным хромофором энергия внутреннего переноса заряда будет существенно изменяться при электронном взаимодействии между катионом металла, находящимся в полости макроцикла, и электронодонорным или электроноакцепторным фрагментом хромофора. В спектре поглощения в этом случае наблюдается гипсохромный сдвиг при взаимодействии катиона с донорным фрагментом, батохромный сдвиг — при взаимодействии с акцепторным фрагментом хромофора.

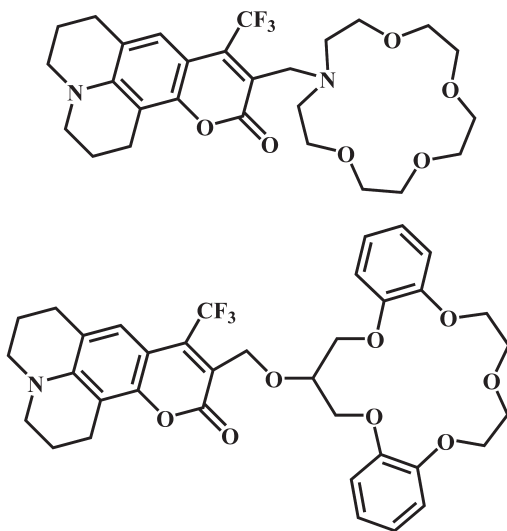
Характерными примерами донорно-акцепторных хромофоров, обладающих отрицательным и положительным ионохромизмом, соответственно являются следующие соединения:



В обоих веществах в качестве хромофорного фрагмента использовался краситель феноловый синий. В молекуле (3) азкараун-эфирный фрагмент воспроизводит функцию Me_2N -группы красителя. Так,

катион взаимодействует с электронодонорным фрагментом красителя. В молекуле (4) азакраун-эфирный фрагмент соединен с красителем так, что катион металла, попадая в полость макроцикла, может взаимодействовать с атомом кислорода карбонильной группы, который является акцепторным фрагментом красителя. Растворы соединений (3) и (4) в ацетонитриле характеризуются интенсивной полосой поглощения с максимумом в области 580–590 нм. При добавлении солей щелочных или щелочноземельных металлов полоса поглощения хромоионофора (3) смещается гипсохромно (на 98 нм с Ca^{2+}), а полоса поглощения хромоионофора (4) — батохромно (на 78 нм с Ca^{2+}).

На настоящий момент синтезированы различные донорно-акцепторные хромоионофоры: краунсодержащие стирильные, бутадиенильные и бисстирильные красители, производные 1,2-дизамещенных этиленов, полиметиновых красителей, азокрасителей и кумаринов. Типичные представители хромоионофоров с положительным ионохромизмом имеют следующее строение:



Величину ионохромного эффекта (контрастность реакции, $\Delta\lambda$) определяют следующие факторы:

1. Заряд катиона металла: значения $\Delta\lambda$ возрастают с увеличением заряда катиона (для катионов одинакового диаметра).

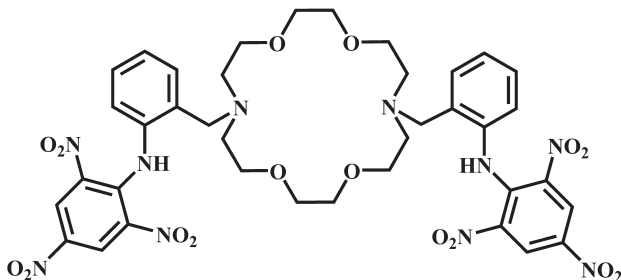
2. Геометрическое соответствие между катионом металла и полостью краун-эфирного фрагмента: при прочих равных условиях чем лучше это соответствие, тем больше $\Delta\lambda$.

3. Природа растворителя (донорно-акцепторные хромоионофоры проявляют сильную сольватохромию, поэтому величина $\Delta\lambda$ зависит от полярности среды).

Протонные хромоионофоры. Преимущественно используются в экстракционной фотометрии. Они проявляют положительный ионохромизм, который связан с переходом хромофорного фрагмента в анионную форму вследствие отщепления протона. Для стабилизации анионной формы хромофора необходимо, чтобы катион металла, находящийся в полости макроциклического фрагмента, мог взаимодействовать с гетероатомами хромофора. С этой точки зрения оптимальными являются структуры, которые допускают образование прямой координационной связи между катионом металла и анионной группой хромофора. Специфика протонных хромоионофоров, используемых в экстракционной фотометрии, состоит в том, что заряд катиона, извлекаемого из воды в органическую фазу, должен быть скомпенсирован зарядом анионной формы хромофора.

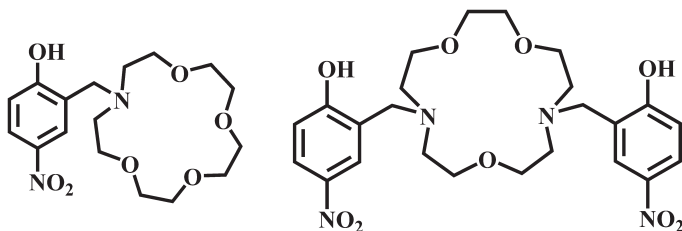
Например, для извлечения двухзарядных катионов в органическую фазу хромоионофор должен иметь два протона, способных к отщеплению.

Все известные к настоящему времени протонные хромоионофоры на основе краун-эфиров можно разделить на две группы: производные аналина и производные фенола. В качестве типичного примера протонного хромоионофора на основе производных аналина можно привести следующее соединение:

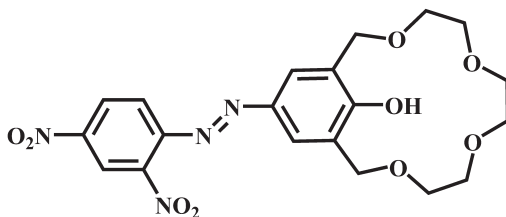


Этот хромоионофор используется для извлечения ионов Ba^{2+} из водного раствора солей магния, кальция, стронция и бария.

В качестве примеров протонных и дипротонных хромоионофоров на основе производных фенола можно привести следующие соединения:



Существуют протонные хромоионофору, в которых фенольная OH-группа фактически входит в состав макроциклического фрагмента. Типичным примером таких хромоионофоров является производное азобензола:



Основные факторы, влияющие на селективность и экстракционную способность хромоионофоров:

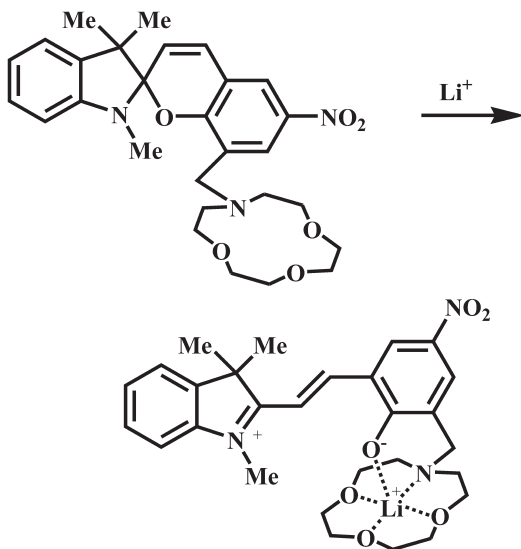
1. Строение макроцикла: процесс дегидратации катиона металла зависит от размера полости краун-эфирного фрагмента и природы гетероатомов в его составе.

2. Стерические факторы, определяющие взаимную ориентацию и расстояние между макроциклом и протонной группой хромофора.

3. Основность анионной формы хромофора и льюисовская кислотность катиона металла: от этих факторов зависят экстракционная способность и величина ионохромного эффекта.

Системы, действие которых основано на термических реакциях изомеризации и перегруппировки. Известно, что при фотолизе некоторых органических соединений, являющихся практически бесцветными, происходит разрыв связи углерод — кислород, в результате чего образуется окрашенное соединение. Валентная изомеризация соединений может протекать и термически.

В качестве примера приведем краун-содержащие спиропираны и спиронафтоксазины. Эти соединения могут частично переходить в окрашенную открытую форму при комплексообразовании с катионами щелочных и щелочноземельных металлов:



Термическая изомеризация азакраунсодержащего спиробензопирана селективно промотируется ионами Li^+ , что объясняется стабилизацией мероцианинового изомера за счет внутримолекулярного взаимодействия катиона лития, находящегося в полости азакраун-эфирного фрагмента, с фенолят-ионами.

Некоторые примеры использования хромофорных краун-соединений для определения катионов металлов приведены в табл. 11.

Экстракционно-спектрофотометрические методы определения металлов с использованием хромовых краун-эфиров

Определяемый элемент	Краун-эфир	Растворитель, pH	Диапазон определяемых концентраций, мг/л	Спектральные характеристики	Определению не мешают (кратные количества)
Литий	N-(2-гидрокси-5-нитробензил)аза-15K5	1,2-дихлорэтан, pH 12	—	$\varepsilon_{411} = 1,9 \cdot 10^4$	Na, K, Rb, Cs
	4-пикриламинобензо-12K4	1,2-дихлорэтан	0,3–2	—	—
Натрий	2-гидрокси-5-(4-нитрофенилазо)-феноксиметил-15K5	1,2-дихлорэтан, pH 10,3	0–6	$\varepsilon_{580} = 3,5 \cdot 10^4$	Li, Cs, Rb
Калий	4-пикриламинобензо-15K5	CHCl_3 , pH > 11	10–400	$\varepsilon_{445} = 2 \cdot 10^4$	Cs, Li, Na — 2000 мг/мл; щелочноземельные металлы
	N-(2-гидрокси-4-нитробензил)аза-18K6	1,2-дихлорэтан, pH 12,3	$(4-40) \cdot 10^{-4} \%$	$\varepsilon_{417} = 2,3 \cdot 10^4$	—

Люминесценция

В люминесцентных методах анализа краун-соединения не нашли столь широкого применения, как в спектрофотометрии. При разработке таких методов можно использовать один из пяти указанных выше в разделе «Спектрофотометрия» вариантов с тем отличием, что речь идет о люминесценции.

Наибольшее применение получило использование специально вводимых люминесцирующих анионов.

В качестве флуоресцирующих реагентов в первом варианте используются в основном ксантеновые красители, из краун-эфиров — 18-краун-6 и дибензо-18-краун-6.

К примеру, экстракция в присутствии эозина позволила разработать методику экстракционно-флуориметрического определения свинца. Не мешают многие другие элементы, экстрагирующиеся в других условиях: литий, натрий, магний, кальций (500–1000 : 1), калий (200), цезий, таллий, серебро, никель, медь, цинк, кадмий, ртуть, кобальт, марганец, алюминий (100), стронций, барий, висмут, хром (50), железо (5).

Перспективным направлением является введение флуоресцирующих групп в состав макроциклов.

Первые примеры направленного синтеза люминесцентных молекулярных сенсоров на основе краун-соединений относятся к середине 1980-х гг.

С практической точки зрения наиболее перспективными являются люминесцентные соединения на основе краун-эфиров, которые сильно люминесцируют только в составе комплекса, т. е. после селективного связывания «гостя», а в его отсутствие люминесцируют слабо или не люминесцируют совсем.

Известно, что явления самотушения люминесценции обусловлены внутримолекулярными процессами, такими как фотоиндуцированный перенос электрона или протона, образование эксиплекса или эксимера, переход возбужденной молекулы в скрученное состояние с внутренним переносом заряда. Основной принцип дизайна люминесцентных краун-соединений заключается в следующем: макроциклический и люминофорный фрагменты в составе таких соединений, «включающихся» при селективном связывании катиона

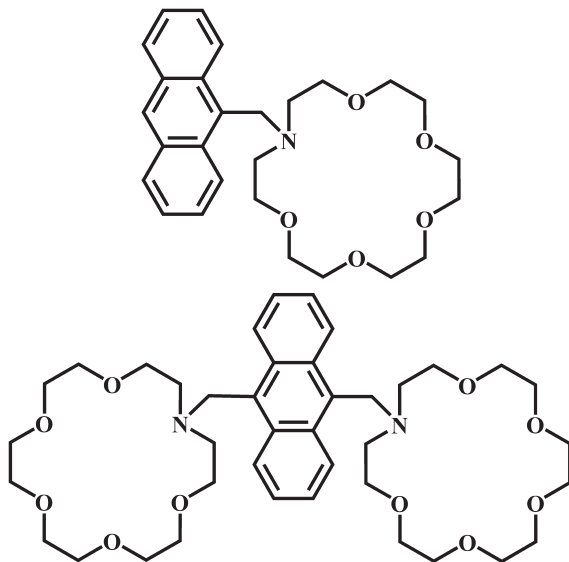
металла, должны быть соединены так, чтобы субстрат, находящийся в полости макроцикла, мог подавлять процесс, отвечающий за тушение люминесценции.

Все люминесцентные соединения на основе краун-эфиров в соответствии с их строением можно разделить на две большие группы:

1. Соединения, имеющие спейсер между макроциклическим и люминогенным фрагментом. В них отсутствует электронное сопряжение между люминогеном и гетероатомами макроцикла. К этим соединениям относятся краун-содержащие производные антрацена, пирена и др.

2. Соединения, имеющие электронно-сопряженную систему «донор — акцептор». В таких краун-соединениях один из гетероатомов макроцикла входит в состав люминофорного фрагмента.

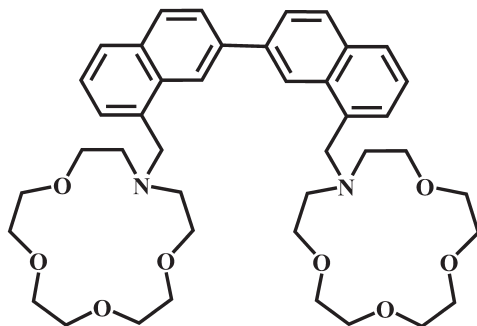
В качестве примеров соединений, относящихся к первой группе, можно привести следующие производные антрацена:



Данные соединения в некоторых органических растворителях характеризуются очень низким выходом люминесценции. Это является следствием внутримолекулярного переноса электрона с атома азота макроциклического фрагмента на локально-возбужденный

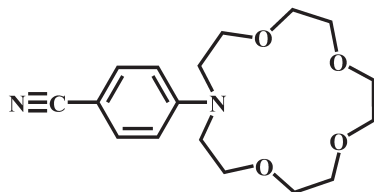
антраценовый фрагмент. При образовании комплекса соединения, содержащего одно краун-эфирное кольцо, катионом K^+ или Na^+ квантовый выход флуоресценции возрастает в 47 раз. Это объясняется тем, что катион металла блокирует неподеленную пару электронов в атоме азота при попадании в макроциклическую полость, тем самым препятствуя переносу электронов на возбужденное антраценовое ядро.

В качестве еще одного примера можно привести бис(азакраун)содержащий бинафтил следующего строения:

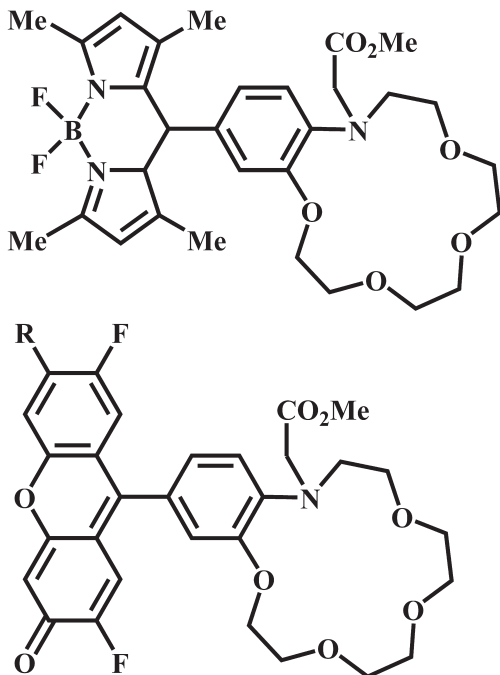


Люминесценция данного соединения также тушится вследствие внутримолекулярного фотоиндуцированного переноса электрона. Производное бинафтила селективно взаимодействует с катионами Ba^{2+} с образованием комплекса типа внутримолекулярного сэндвича. При этом комплексообразование сопровождается разгоранием люминесценции.

Люминесцентные свойства соединений, относящихся ко второй группе (в соответствии с приведенной выше классификацией), не всегда удается интерпретировать однозначно. В качестве примера можно привести следующее соединение:



Среди рассматриваемых соединений следует отдельно выделить бензоазакраун-эфиры следующего строения:



Такие вещества могут работать как «включающиеся» люминесцентные молекулярные сенсоры для катионов металлов не только в органических, но и в водных средах. Продемонстрирована возможность использования второго соединения в качестве селективного флуоресцентного сенсора для внутриклеточных ионов натрия.

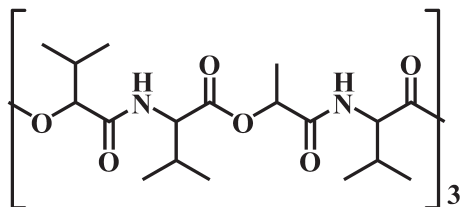
3.1.5. Электрохимические методы анализа

Потенциометрия

Важное место среди различных областей аналитической химии занимает создание ионоселективных электродов (ИСЭ). В данном случае макроциклические соединения используются в качестве электродноактивных компонентов (ЭАК).

ИСЭ с мембранами, содержащими макроциклические соединения, относятся к классу жидкостных мембранных ИСЭ на основе нейтральных переносчиков.

Возможность использования макроциклических соединений — природных антибиотиков — в качестве активных компонентов в жидких мембранах ИСЭ впервые установлена Стефанеком и Си-моном в 1966 г. Ими же получен первый патент на использование валиномицина и других антибиотиков как ЭАК в мембранных ИСЭ. Валиномицин имеет следующее строение:



Калий-селективный электрод на его основе, благодаря своим уникальным характеристикам (в том числе высокой селективности к калию в присутствии натрия и других катионов), стал одним из наиболее важных ИСЭ, нашедших широкое практическое применение.

С тех пор открыто большое число макроциклических соединений, пригодных для создания электродов, селективных по отношению к ионам щелочных, щелочноземельных и тяжелых металлов (табл. 12).

Таблица 12

Макроциклические соединения, используемые в мембранах ИСЭ

Соединение*	ИСЭ
<i>Природные антибиотики</i>	
Валиномицин	K ⁺
<i>Алифатические соединения</i>	
1	K ⁺ , Li ⁺
2	Li ⁺
3	Энантиомеры типа R-NH ₃ ⁺

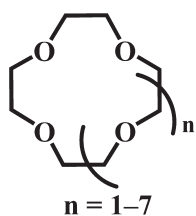
Соединение*	ИСЭ
<i>Ароматические краун-эфиры</i>	
4	K^+
5	K^+, Cs^+, Na^+
6	Энантиомеры типа $R-NH_3^+$
7	Na^+
<i>Азакраун-соединения</i>	
8	K^+
9	Pb^{2+}
10	Na^+, K^+
<i>Тиакраун-соединения</i>	
11	Hg^{2+}, Ag^+
12	$Cu^{2+}, Cd^{2+}, Co^{2+}$
13	Ag^+, Cd^{2+}

* Структуры соединений 1–13 приведены ниже.

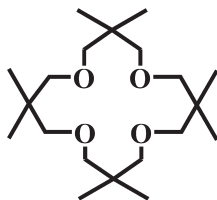
ИСЭ на основе макроциклических соединений существуют в двух модификациях:

1. Электроды с жидкой гомогенной мембраной, представляющей собой слой активной фазы — раствора ЭАК в гидрофобном растворителе, который, в свою очередь, фиксируется на пористом носителе или диафрагме, расположенных на торце корпуса электрода.

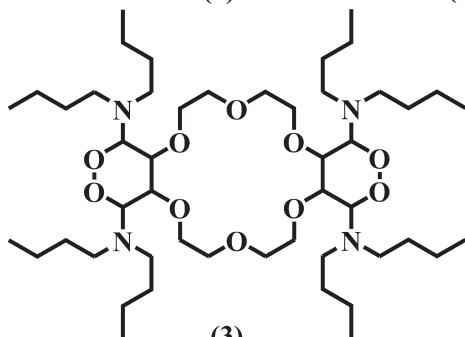
2. Электроды с гетерогенной, квазижидкой мембраной, в которой активная фаза диспергирована в полимерной пленке толщиной 0,1–0,2 мм. Чаще всего в электродах такого типа используют пластифицированные поливинилхлоридные мембраны состава (масс. %): макроцикл — 1–7 %; ПВХ — 28–33 %; пластификатор/растворитель — 60–69 %; липофильная анионная добавка — 0,03–2,0 %.



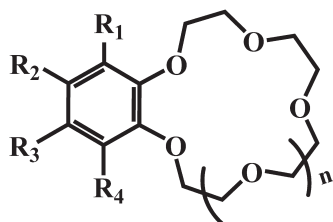
(1)



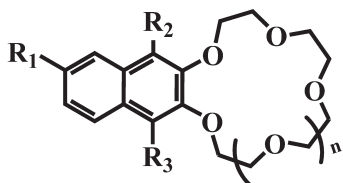
(2)



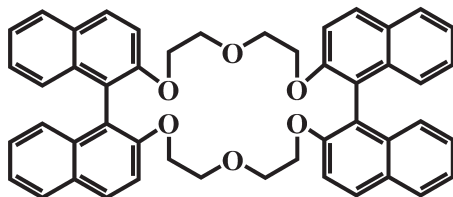
(3)



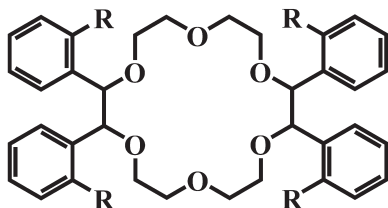
(4): $n = 1, 2$



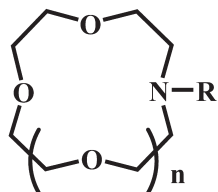
(5): $n = 0-2$



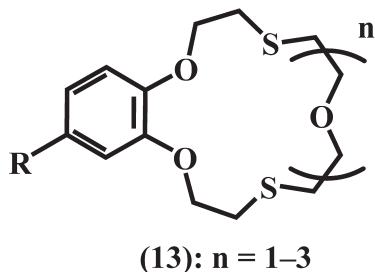
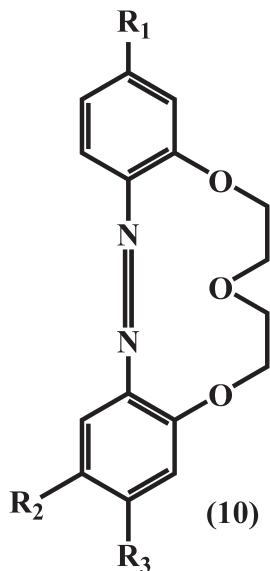
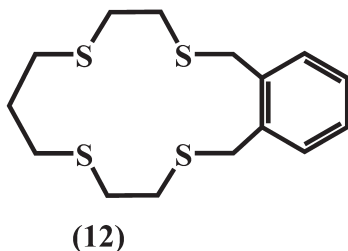
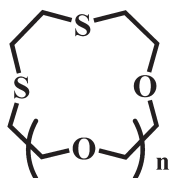
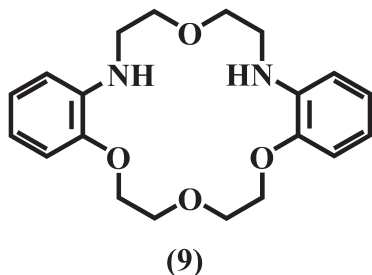
(6)



(7)



(8): $n = 1, 2$



Большинство работ по использованию макроциклов как ЭАК посвящено созданию ИСЭ с полимерными мембранами. При этом электрод содержит или внутренний заполняющий раствор, в который погружен электрод сравнения (как правило, хлоридсеребряный), или имеет электрический контакт или проводник, соединенный с внутренней стороной мембраны.

Проблема создания ИСЭ на основе электронейтральных макроциклических соединений с необходимыми аналитическими характеристиками тесно связана с выявлением закономерностей, лежащих

в основе действия макроциклов как ЭАК, и изучением корреляций между их химической структурой и потенциометрической селективностью мембраны. Однако анализ литературных данных показывает, что закономерности, лежащие в основе потенциометрической селективности мембранных систем, содержащих макроциклические соединения, до сих пор остаются не вполне ясными. В основе конструирования макроциклических соединений с заданной потенциометрической селективностью лежит требование сочетания способности молекулы макроцикла к образованию катионного комплекса достаточно жесткой структуры, имеющей липофильную оболочку и полярную внутреннюю полость, со способностью ее обеспечивать относительно высокую скорость катионного обмена в этом комплексе (или его диссоциации). В наибольшей степени этому требованию удовлетворяют соединения, склонные образовывать с определяемым катионом комплексы типа «сэндвич», в частности, бис(краун-эфир) и их производные.

Рассмотрим подробнее влияние различных факторов на селективность ИСЭ на основе макроциклических соединений:

1. Структура макроцикла:

— размер кольца. При изучении 27 макроциклических лактонов как ЭАК по отношению к катионам ЩМ и ЩЗМ установлено, что увеличение размера кольца от 15 до 24 гетероатомов, а также введение амидных и эфирных групп в полиэфирное кольцо сопровождается существенным изменением селективности в ряду щелочных металлов: 15-членные лактон-лактамы проявляют селективность к ионам рубидия, 21-членные — к ионам цезия, а 24- и 25-членные соединения селективны к ионам калия;

— введение заместителей. В некоторых случаях объемные заместители могут препятствовать образованию «сэндвич-комплексов», характерных, к примеру, для ионов натрия и калия, в отличие от ионов лития.

2. Состав мембраны:

— концентрация макроцикла. Этот эффект, как правило, наблюдается в тех случаях, когда ЭАК образует комплексы ML с основными и мешающими ионами разной стехиометрии. В том случае, если основной ион образует комплекс состава металл : лиганд = 1 : 2,

селективность уменьшается с уменьшением содержания макроцикла в мембране. И наоборот, селективность может увеличиваться с уменьшением концентрации лиганда, если комплекс основного иона имеет состав 1 : 1.

Концентрация ЭАК может оказывать влияние не только на селективность, но и на крутизну и диапазон линейности электродной функции. Характер этой зависимости связан со стехиометрией образующихся комплексов. Как правило, чем ниже концентрация макроциклического соединения в фазе мембраны, тем шире диапазон линейности электродной функции;

— влияние липофильного аниона. Дополнительное введение постоянного количества анионов в мембраны на основе макроциклических соединений позволяет улучшить почти все электродные характеристики, так как стабилизирует условия функционирования мембраны, снижает ее омическое сопротивление и заметно уменьшает время отклика. В качестве такой добавки, как правило, используют соли большого органического аниона с низкой подвижностью, например, тетрафенилбората натрия или тетракис(*n*-хлорофенил)бората калия, в мольном отношении добавка : макроцикл, равно 0,5–2,0.

Введение липофильного аниона в мембрану ИСЭ может приводить к изменению селективности к катионам, поскольку при этом возрастает активность заряженных частиц в фазе мембраны, а активность свободных макроциклов падает. Это приводит к возрастанию избирательности к двухзарядным катионам, по сравнению с однозарядными. Селективность в ряду равнозарядных катионов остается неизменной;

— природа растворителя (пластификатора). Данные, характеризующие влияние природы растворителя на электрохимические характеристики ИСЭ, весьма неоднозначны и указывают на то, что степень его влияния определяется природой макроциклического соединения. К примеру, в том случае, когда в качестве ЭАК выступает валиномицин, коэффициенты селективности мембран практически не зависят от природы растворителя или пластификатора. В то же время замена пластификатора в ПВХ-мембране К-ИСЭ на основе дибензо-18-краун-6 приводит к значительному изменению селективности. В случае трибутилфосфата и дифенилового эфира отклик

уменьшается в ряду: $K^+ > Na^+ > Rb^+ > Cs^+ > NH_4^+$, а при использовании дибутилфталата этот порядок несколько изменяется: $K^+ > Cs^+ > Rb^+ > Na^+ > NH_4^+$.

В числе первых ионов, поддающихся селективному ионометрическому определению, были катионы щелочных и щелочноземельных металлов. По сравнению с традиционно используемыми для определения этих ионов стеклянными электродами, ИСЭ на основе макроциклов обладают рядом преимуществ. Такие электроды менее подвержены мешающему влиянию со стороны катионов водорода, отличаются высокой селективностью по отношению к одно- и двухзарядным катионам. Кроме того, они позволяют определять аналиты в условиях, исключающих использование стеклянных электродов. В табл. 13 и 14 обобщены характеристики некоторых ИСЭ на основе макроциклических соединений.

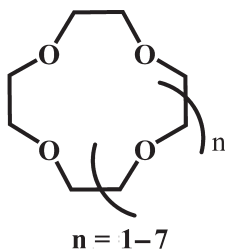
Таблица 13

**Характеристики некоторых Na-ИСЭ-электродов
на основе макроциклических соединений**

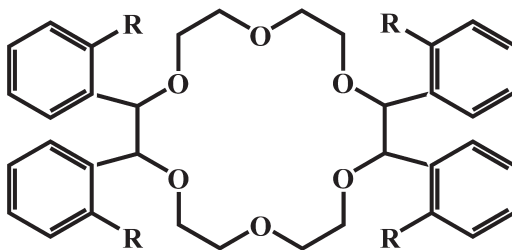
Ма- кро- цикл*	Нерн- стовская линейная область, моль/дм ³	Допу- стимый интер- вал pH	K^{**}				
			Li^+	K^+	Rb^+	Cs^+	NH_4^+
1	10^{-3} –0,1	3–5	0,14	5,2	3,1	0,18	—
2	$2,5 \cdot 10^{-5}$ – – 10^{-2}	4,1–10,5	$1,7 \cdot 10^{-3}$	0,3	—	—	0,27
3	$9 \cdot 10^{-6}$ – 10^{-2}	5–8,5	$2 \cdot 10^{-4}$	0,18	—	$5,4 \cdot 10^{-2}$	$2,5 \cdot 10^{-2}$
4	10^{-5} –0,1	1–12	$1,4 \cdot 10^{-2}$	100	$2 \cdot 10^{-2}$	$5 \cdot 10^{-3}$	$2,1 \cdot 10^{-2}$
5	10^{-4} –0,1	2,9–8,5	$4,1 \cdot 10^{-4}$	$8 \cdot 10^{-2}$	$8,6 \cdot 10^{-3}$	$2,4 \cdot 10^{-3}$	$1,2 \cdot 10^{-3}$
6	$5 \cdot 10^{-5}$ –0,1	—	$1 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-2}$
7	10^{-4} –0,1	3,5–8	10^{-3}	$9 \cdot 10^{-2}$	$4 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$	$1 \cdot 10^{-2}$

* Структуры соединений 1–7 приведены ниже.

** K — коэффициент селективности.

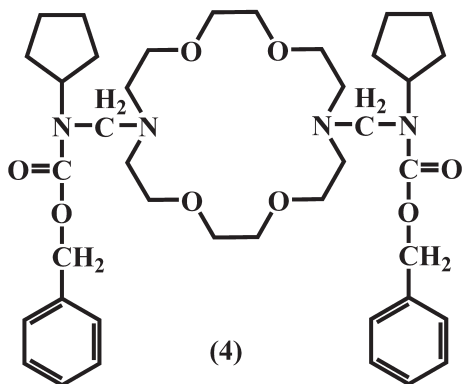


(1)

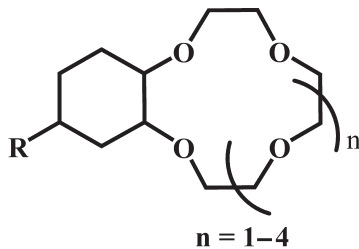


(2): $R = H$

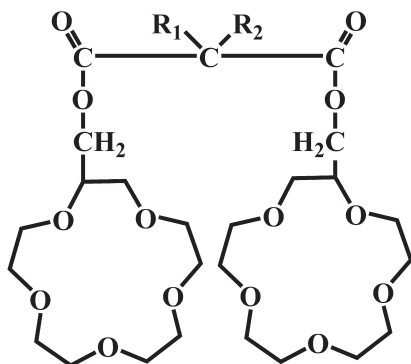
(3): $R = OCH_3$



(4)



(5)



(6): $R_1 = R_2 = C_2H_5$;

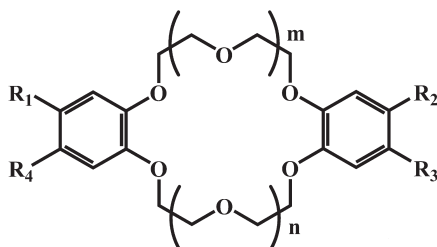
(7): $R_1 = CH_3$; $R_2 = C_{12}H_{25}$

**Характеристики некоторых К-ИСЭ-электродов
на основе макроциклических соединений**

Ма- кро- цикл*	Нернстовская область, моль/дм ³	Допу- стимый интер- вал pH	K**				
			Li ⁺	Na ⁺	Rb ⁺	Cs ⁺	NH ₄ ⁺
1	$5 \cdot 10^{-5}$ –0,1	1,5–12	$3 \cdot 10^{-3}$	$8 \cdot 10^{-3}$	—	0,6	0,2
2	$5 \cdot 10^{-5}$ –0,1	1,5–12	$1 \cdot 10^{-3}$	$3 \cdot 10^{-3}$	—	0,4	0,1
3	10^{-5} – $5 \cdot 10^{-4}$	5,5–9,5	—	$7,6 \cdot 10^{-4}$	—	—	—
4	10^{-6} –0,1	—	$2,6 \cdot 10^{-4}$	$9 \cdot 10^{-2}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$6 \cdot 10^{-4}$	—
5	10^{-4} –0,1	—	—	$9 \cdot 10^{-5}$	2,1	0,5	0,2

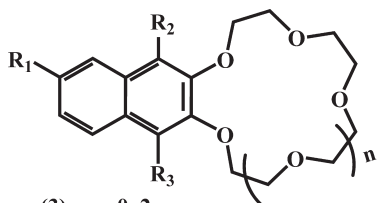
* Структуры соединений 1–5 приведены ниже.

** K — коэффициент селективности.

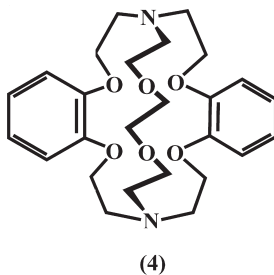


(1): $m = n = 3$, $R = H$

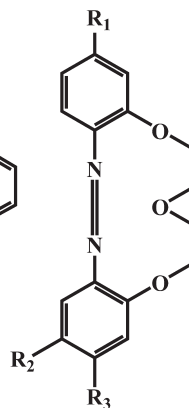
(2): $m = n = 3$, $R = C_2H_5$



(3): $n = 0-2$



(4)



(5)

Помимо краун-соединений в качестве ЭАК мембран ИСЭ могут использоваться функционализированные каликсарены. От коронандов они выгодно отличаются меньшей растворимостью в воде, высокой устойчивостью к окислению и гидролитическому расщеплению, а также более слабыми взаимодействиями с другими компонентами мембран (пластификаторами, липофильными солями, органическими растворителями).

Так же, как и в случае ИСЭ, на основе краун-соединений, в случае каликсаренов, наиболее распространена классическая конструкция ИСЭ с внутренним раствором сравнения и мембраной на основе ПВХ. Вследствие относительно плохой растворимости в воде ИСЭ на основе каликсаренов имеют достаточно продолжительный срок службы (до полугода). Вместе с тем многие тиакаликсарены с полярными сложноэфирными и амидными группами плохо растворимы в тетрагидрофуране (растворитель, чаще всего используемый для отливки мембран ИСЭ). Вероятно, по этой причине тиакаликсарены в составе мембранных ИСЭ используются редко.

Существуют и другие конструкции электродов, отличающиеся по способу введения каликсарена в состав мембраны. Их развитие связано с двумя основными задачами: минитюаризацией сенсора и повышением операционной стабильности сигнала. Относительно новыми технологиями являются включение ЭАК в полимерные слои, получаемые непосредственно на поверхности сенсора, а также нанесение каликсаренов без носителя непосредственно на преобразователь сигнала. Получение полимерной мембраны *in situ* предполагает осаждение слоя полимера на преобразователь сигнала в результате физического процесса или химической реакции из раствора, содержащего каликсарен. Возможно также включение рецептора в уже полученную пленку полимера посредством физической или электростатической адсорбции.

Аналитические характеристики некоторых ИСЭ с каликсареновыми рецепторами приведены в табл. 15.

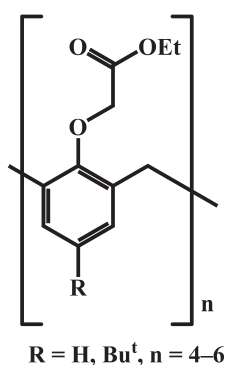
**Аналитические характеристики некоторых ИСЭ
с мембраной из ПВХ, содержащей каликсареновые рецепторы**

Каликсарен*	Определяемый ион	Основные электродные характеристики**	Селективность определения***
1	Tl ⁺	ΔC 10^{-6} – 10^{-2} , $S = 55$ – 56 , $C_{\text{lim}} = 6 \cdot 10^{-7}$ ($n = 5$, $R = H$), $3 \cdot 10^{-7}$ ($n = 5$, $R = Bu^t$)	$n = 5$, $R = H$: $\lg K = -0,5$ (Cs ⁺), –1,6 (Rb ⁺), –2,7 (K ⁺), –4,0 (Na ⁺), –3,5 (Ag ⁺)
2	Co ²⁺	ΔC $9,2 \cdot 10^{-6}$ – 10^{-1} , $S = 29,0$, $C_{\text{lim}} = 4 \cdot 10^{-6}$	$K = 9 \cdot 10^{-2}$ (Li ⁺), $3 \cdot 10^{-2}$ (NH ₄ ⁺), $8,1 \cdot 10^{-1}$ (Na ⁺), $2,8 \cdot 10^{-2}$ (K ⁺), $1,1 \cdot 10^{-2}$ (Ag ⁺), $1 \cdot 10^{-2}$ (Hg ₂ ²⁺), $3,6 \cdot 10^{-2}$ (Cu ²⁺), $3,7 \cdot 10^{-2}$ (Ni ²⁺), $2,3 \cdot 10^{-2}$ (Ca ²⁺), $3,4 \cdot 10^{-2}$ (Cd ²⁺), $2,2 \cdot 10^{-2}$ (Mg ²⁺), $1,4 \cdot 10^{-2}$ (Ba ²⁺), $1,7 \cdot 10^{-2}$ (Pb ²⁺), $8,8 \cdot 10^{-1}$ (Zn ²⁺), $1,6 \cdot 10^{-2}$ (Sr ²⁺), $1,4 \cdot 10^{-2}$ (Cr ³⁺), $1,4 \cdot 10^{-2}$ (Al ³⁺), $2,7 \cdot 10^{-2}$ (Fe ³⁺)
3	Pb ²⁺	ΔC 10^{-6} – 10^{-2} , $S = 29,4$, $C_{\text{lim}} = 10^{-6,1}$	Мешающее влияние Ag ⁺ , Hg ²⁺ , Hg ₂ ²⁺ ($\lg K > 1$); Pb ²⁺ > Cs ⁺ > K ⁺ > NH ₄ ⁺ > > Fe ²⁺ > Mn ²⁺ , Al ³⁺ > Cu ²⁺ , Mg ²⁺ > Sr ²⁺ > Ba ²⁺ > Cd ²⁺ > Ca ²⁺ > Co ²⁺
4	Hg ²⁺	ΔC $7,5 \cdot 10^{-6}$ – 10^{-2} , $S = 61,1$, $C_{\text{lim}} = 4,5 \cdot 10^{-7}$	Ag ⁺ > Pb ²⁺ > Li ⁺ , K ⁺ > Fe ²⁺ , Cu ²⁺ , Ca ²⁺ > Co ²⁺ , Ba ²⁺ , Sr ²⁺ > Zn ²⁺ , Cd ²⁺
5	Ag ⁺	ΔC 10^{-6} – 10^{-2} , $S = 60$, $C_{\text{lim}} = 4 \cdot 10^{-7}$	$\lg K$ от –2,5 до –2,8 (Hg ₂ ²⁺), < –4,0 (Cu ²⁺ , K ⁺ , Pb ²⁺ , Na ⁺ , Ni ²⁺ , Ca ²⁺ , Zn ²⁺)

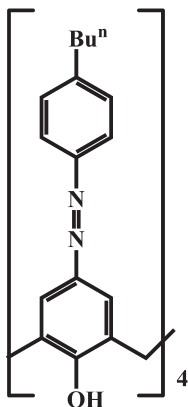
* Структуры соединений 1–5 приведены ниже.

** ΔC — диапазон определяемых концентраций, моль/дм³; S — наклон электродной функции, мВ/рС; C_{lim} — предел обнаружения, моль/дм³;

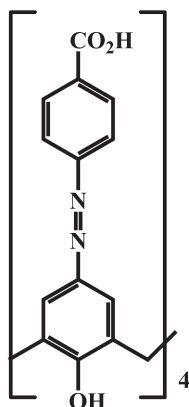
*** K — коэффициент селективности.



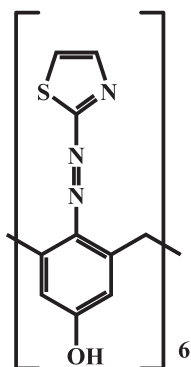
(1)



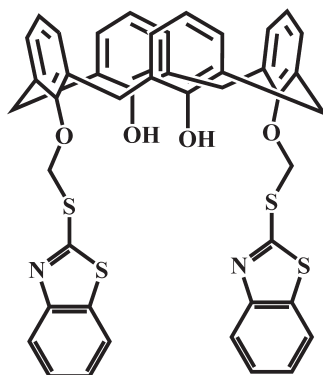
(2)



(3)



(4)



(5)

Важной областью применения ИСЭ на основе макроциклических соединений является определение различных органических соединений, в том числе лекарственных веществ: протонированных аминов, четвертичных аммониевых оснований, аминокислот, пептидов, нуклеотидов. Использование нейтральных переносчиков в качестве рецепторов на органические ионы основано на их специфических взаимодействиях и образовании комплексов типа

«гость — хозяин». Основная особенность комплексообразования «гость — хозяин» заключается в том, что многоцентровые взаимодействия протекают без образования или разрыва ковалентных связей. При образовании таких соединений основную роль играют гидрофобные эффекты, водородные связи, ван-дер-ваальсовы силы, π -катионные взаимодействия.

Устойчивость образуемых комплексных соединений определяется следующими факторами:

- соответствием геометрических размеров молекулы гостя и размеров полости молекулы-хозяина;
- наличием функциональных групп в молекулах ионофоров;
- конформационной гибкостью лиганда;
- природой растворителя.

Мембранный потенциал в ячейке с ИСЭ на основе нейтрального переносчика формируется в результате процессов селективного молекулярного распознавания между ионофором и потенциалопределяющим ионом, протекающих на границе раздела фаз.

Краун-эфиры используются для создания ИСЭ, чувствительных к хлорфеноксамину, амфетаминным стимуляторам, мексилетину. Селективность краун-эфиров как ЭАК связана с липофильностью органических ионов. Однако в ряде случаев липофильность органического катиона не является решающим фактором для потенциометрической избирательности. Важную роль играет пространственный фактор, а именно стерическая доступность донорных атомов, участвующих в комплексообразовании.

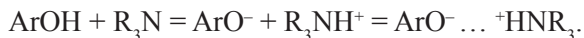
На основе подандов с различными донорными атомами разработаны ИСЭ для определения некоторых антибиотиков, амфетаминных препаратов, ПАВ.

Перспективными ЭАК для определения лекарственных препаратов являются и каликсарены. Эти соединения способны образовывать π -комплексы благодаря наличию ароматических колец. Такие комплексы образуются с органическими катионами аммония, иминия и тропилия. Их устойчивость зависит прежде всего от конформационных особенностей молекулы каликсарена.

На основании теоретических расчетов и данных компьютерного моделирования показано, что комплексообразующая способность

каликсаренов непосредственно зависит от размера и конформационных особенностей макроцикла и наличия функциональных групп в его молекуле.

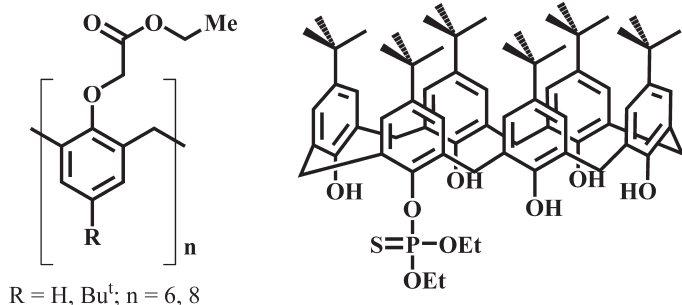
Предполагается, что взаимодействие каликсаренов с аминами в растворах можно описать последовательностью реакций:



На первой стадии подвижный протон переносится от молекулы каликсарена к молекуле амина с образованием катиона аммония и аниона каликсарена. На второй стадии происходит комплексообразование с ассоциацией ионов, причем катион аммония может быть включен в коническую полость матрицы ионофора вследствие π -катионного взаимодействия.

При образовании комплексов состава, отличного от 1 : 1, реакция может протекать по следующему механизму: инкапсулирование макроциклом одной из молекул амина, образование координационной связи между молекулой каликсарена и другой молекулой амина.

Избирательность каликсаренов по отношению к органическим ионам можно повысить путем введения различных функциональных групп. Так, синтезированы производные каликс[6]- и каликс[8]аренов



со специфическими комплексообразующими свойствами по отношению к гистамину, дофамину, серотонину и некоторым другим соединениям. Их используют в качестве специфических ЭАК в мембранах ИСЭ.

Помимо описанных выше макроциклических соединений широкое применение как ЭАК мембран ИСЭ находят циклодекстрины. Эти соединения, а также их липофильные производные входят в состав мембран для определения местноанестезирующих средств (лидокаина, новокаина, прилокаина), анаприлина, метформина, протонированных физиологически активных аминов (дофамина, эналаприла), трициклических антидепрессантов и многих других. Производные циклодекстринов, обладающие энантиомерной селективностью, также могут быть использованы в ИСЭ для определения одного стереоизомера в присутствии других.

СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Евтюгин Г. А. Молекулярные рецепторы и электрохимические сенсоры на основе функционализированных каликсаренов / Г. А. Евтюгин, Е. Е. Стойкова, Р. В. Шамагсумова // *Успехи химии*. — 2010. — Т. 79, № 12. — С. 1164–1192.

Лен Ж.-М. Супрамолекулярная химия: Концепции и перспективы / Ж.-М. Лен. — Новосибирск : Наука ; Сиб. предприятие РАН, 1998.

Михельсон К. Н. Электрохимические сенсоры на основе ионофоров: современное состояние, тенденции, перспективы / К. Н. Михельсон // *Рос. хим. журн. (Журн. Рос. хим. об-ва им. Д. И. Менделеева)*. — 2008. — Т. 52, № 2. — С. 30–36.

Нестеров С. В. Краун-эфиры в радиохимии. Достижения и перспективы / С. В. Нестеров // *Успехи химии*. — 2000. — Т. 69, № 9. — С. 840–855.

Плужник-Гладырь С. М. Галогенпроизводные бензо- и дибензокраун-эфиров: получение, структура, свойства, применение / С. М. Плужник-Гладырь // *Успехи химии*. — 2016. — Т. 85, № 2. — С. 172–203.

Проблемы аналитической химии. Т. 18 : Капиллярный электрофорез / под ред. Л. А. Карцовой. — М. : Наука, 2014.

Стид Дж. В. Супрамолекулярная химия / Дж. В. Стид, Дж. Л. Этвуд. — М. : Академкнига, 2007. — Т. 1.

Стид Дж. В. Супрамолекулярная химия / Дж. В. Стид, Дж. Л. Этвуд. — М. : Академкнига, 2007. — Т. 2.

Сумина Е. Г. Организованные наносистемы в тонкослойной хроматографии / Е. Г. Сумина // *Сорбционные и хроматографические процессы*. — 2010. — Т. 10, вып. 1. — С. 150–160.

Сумина Е. Г. Циклодекстрины как модификаторы подвижных и неподвижных фаз в жидкостной хроматографии / Е. Г. Сумина, С. Н. Штыков, В. З. Атаян // *Сорбционные и хроматографические процессы*. — 2005. — Т. 5, вып. 5. — С. 719–735.

Ушаков Е. Н. Принципы дизайна оптических молекулярных сенсоров и фотоуправляемых рецепторов на основе краун-эфиров / Е. Н. Ушаков, М. В. Алфимов, С. П. Громов // *Успехи химии*. — 2008. — Т. 77, № 1. — С. 39–59.

Фёгтле Ф. Химия комплексов «гость — хозяин». Синтез, структуры и применения / Ф. Фёгтле, Э. Вебер. — М. : Мир, 1988.

Харитонов С. В. Ионоселективные электроды для определения лекарственных веществ / С. В. Харитонов // Успехи химии. — 2007. — Т. 76, № 4. — С. 398–432.

Хираока М. Свойства и применения / М. Хираока. — М. : Мир, 1986.

Штигун О. А. Использование циклодекстринов для разделения энантиомеров / О. А. Штигун, И. А. Ананьева, Н. Ю. Буданова, Е. Н. Шаповалова // Успехи химии. — 2003. — Т. 72, № 12. — С. 1167–1189.

Учебное издание

Неудачина Людмила Константиновна
Петрова Юлия Сергеевна

ПРИМЕНЕНИЕ МАКРОЦИКЛИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ В АНАЛИЗЕ

Учебное пособие

Заведующий редакцией	<i>М. А. Овечкина</i>
Редактор	<i>В. И. Попова</i>
Корректор	<i>В. И. Попова</i>
Оригинал-макет	<i>Л. А. Хухаревой</i>

Подписано в печать 14.05.2018. Формат 70 × 100^{1/16}.
Бумага офсетная. Цифровая печать. Усл. печ. л. 6,98.
Уч.-изд. л. 5,5. Тираж 50 экз. Заказ 86

Издательство Уральского университета
Редакционно-издательский отдел ИПЦ УрФУ
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4
Тел.: +7 (343) 389-94-79, 350-43-28
E-mail: rio.marina.ovechkina@mail.ru

Отпечатано в Издательско-полиграфическом центре УрФУ
620083, Екатеринбург, ул. Тургенева, 4
Тел.: +7 (343) 358-93-06, 350-58-20, 350-90-13
Факс: +7 (343) 358-93-06
<http://print.urfu.ru>

Для заметок

Для заметок

